Sonderabdruck aus
„Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie“,
herausgegeben von Professor Dr. Ernst Ziegler,
Band XI.

Zur Kenntniss verschiedener cellulärer Vorgänge und Erscheinungen in Geschwülsten.

Von

Dr. H. Stroebe,

Assistenten am pathologisch-anatomischen Institut zu Freiburg i. Br.

Aus dem pathologischen Institut in Freiburg i. Br.

Hierzu Tafel I.

Durchmustert man die neuere Literatur, welche sich mit Pathologie und pathologischer Anatomie der Zelle beschäftigt, so findet man, dass ein grosser Theil der diesbezüglichen Forschungen an den Zellen von Geschwülsten, insbesondere von malignen Tumoren, angestellt sind. Und in der That erweisen sich auch die Geschwulstelemente als ein ausgezeichneter Fundort für die verschiedensten Vorgänge aus dem Leben der Zelle, für solche von progressiver wie von regressiver Natur. Jeder Untersucher, welcher sich einmal näher mit der Analyse der vielgestaltigen Zellbilder beschäftigt hat, welche ihm bei der mikroskopischen Betrachtung von Tumoren entgegentreten, muss bald zur Einsicht gelangen, dass auf diesem Gebiete noch eine grosse Anzahl von Erscheinungen ihrer Erklärung harren und noch recht viele offene Fragen vorliegen. Nur einige wenige derselben, welche vielleicht gerade in jetziger Zeit besonderes Interesse beanspruchen, in getrennten Abschnitten zu erörtern, ist der Zweck vorliegender Arbeit; dieselbe wird sich befassen mit der jüngst von Hansemann beschriebenen asymmetrischen Karyokinese, mit der Zahl und Lagerung der Karyomitosen, mit der Erscheinung der Phagocytose und endlich mit einigen Vorgängen, welche im einzelnen Zellbild vielfach schwer zu unterscheiden sind: mit eigenthümlichen Kerndegenerationsformen, mit der Hyperchromatose der Kerne (Klebs) und mit der Frage nach Parasiten in Geschwulstzellen.

Das mir zur Verfügung stehende Untersuchungsmaterial darf ein recht umfangreiches genannt werden; es erstreckt sich im Ganzen auf über 50 Fälle von Geschwülsten (einige Metastasen mit eingerechnet), von welchen etwa die Hälfte die verschiedenartigsten Carcinome sind; die andere Hälfte betrifft zu ihrem grösseren Theile Sarkome der verschiedensten Art und Localisation, ferner einige Parotistumoren, Strumen, etliche gutartige Geschwülste aus der Bindesubstanzreihe, wie Fibromyome, Angiome, Uteruspolypen. Den bei weitem grössten Theil des Materials konnte ich seiner Zeit vermöge des liebenswürdigen und dankenswerthen Entgegenkommens des Herrn Professor Dr. Bruns in der Tübinger chirurgischen Klinik unmittelbar nach der Operation noch lebenswarm in Flemming's stärkeres Chromosmiumsäuregemisch einlegen. Die nach Celloidineinbettung meist auf dem Gefriermikrotom hergestellten Schnitte wurden mit Saffranin gefärbt, in salzsäurehaltigem Alkohol differenzirt und dann nach kurzem Verweilen in Alkohol, dem etwas Pikrinsäure zugesetzt war, in Canadabalsam in üblicher Weise eingelegt.

I. Asymmetrische Karyokinese.

In jüngster Zeit ist von Klebs [1]) mehrfach darauf hingewiesen worden, dass der Vorgang der karyokinetischen Kerntheilung in den Zellen bösartiger Geschwülste eine Reihe von Abweichungen von dem als normal anerkannten Verlaufe bietet; unter diesen Anomalien findet sich auch ein Kerntheilungsmodus beschrieben, bei welchem den beiden Tochterkernen ungleiche Mengen vom Chromatin des Mutterkernes zugetheilt werden. Diese Erscheinung hat weiterhin Hansemann [2]) zum Gegenstand eingehender Studien gemacht und derselben unter dem Namen der „asymmetrischen Karyokinese" eine ganz besondere Stellung und Bedeutung unter den Vorgängen der Zelltheilung zugewiesen, fernerhin auch Veranlassung genommen, an seine diesbezüglichen Beobachtungen, welche er durch eine Reihe von Abbildungen belegt, ziemlich weitgehende theoretische Erörterungen über die biologische Bedeutung dieser asymmetrischen Karyokinese anzuknüpfen. Er konnte diese Gattung der „pathologischen Mitose" ausschliesslich in Carcinomzellen wahrnehmen, und zwar bei den verschiedensten Epithelial- uud Drüsencarcinomen, während er sie in allen anderen Tumoren, auch in Sarkomen, ferner bei Entzündung, Regeneration und in normalem Gewebe auch nicht einmal andeutungsweise aufzufinden vermochte.

1) Allgemeine Pathologie, Bd. II, Jena 1889, S. 524 ff., und: Ueber das Wesen und die Erkennung der Carcinombildung. Deutsche medic. Wochenschr., Nr. 24, 25 u. 32, 1890.

2) Ueber asymmetrische Zelltheilung in Epithelkrebsen und deren biologische Bedeutung. Virchow's Arch., Bd. CXIX, 1890, und ferner: Ueber pathologische Mitosen. Virchow's Archiv, Bd. CXXIII, 1891.

Bevor ich auf HANSEMANN's Beobachtungen und auf die Würdigung derselben nach der theoretischen Seite hin näher eingehe, mögen einige Bemerkungen darüber vorausgeschickt werden, wie nach meiner Ansicht Befunde von asymmetrischer Karyokinese in menschlichen Geweben überhaupt beurtheilt werden müssen.

Wir stellen im Allgemeinen eine Asymmetrie der beiden Tochterkerne fest, wenn dieselben, im Flächenbilde gesehen, eine verschiedene Grösse zeigen, und wir nehmen dann an, da unser Auge, wenigstens in denjenigen Phasen der Mitose, in welchen die Kernmembran geschwunden ist, diese Grösse bei den üblichen Fixations- und Färbungsmethoden nach dem gefärbten Kernbestandtheil, dem Chromatin, bestimmt, dass im Fall der Ungleichheit die beiden Kerne einen verschiedenen Chromatingehalt besitzen, falls nicht auffallende Unterschiede in der Dichtigkeit der Kerne unser Urtheil anders beeinflussen. Eine präcisere Bestimmung etwaiger Differenzen des Chromatingehaltes wäre durch Zählung der in den Tochterkernen enthaltenen Schleifen zu leisten.

Es entsteht nun die Frage, wie weit ein von uns beobachtetes Bild von asymmetrischer Kern- und Zelltheilung zu dem Schlusse berechtigt, dass thatsächlich ein Kerntheilungsvorgang vorliegt, bei welchem eine ungleiche Vertheilung des Chromatins auf beide Theilstücke stattgefunden hat.

Ein Bedenken gegen eine allzu naiv-gläubige Auffassung der asymmetrischen Bilder ist von HANSEMANN in seiner erstgenannten Arbeit (S. 306, Anm.) geäussert worden: es kann die eine Tochterzelle durch das Mikrotommesser angeschnitten und dadurch künstlich eine Asymmetrie der Kernfigur geschaffen worden sein. Dass sich dieses Ereigniss immer mit Sicherheit wird erkennen und ein Irrthum nach dieser Richtung wird vermeiden lassen, wie HANSEMANN meint, erscheint mir sehr zweifelhaft; auch die sorgfältigste Beobachtnng unter Verschiebung der Mikrometerschraube giebt durchaus nicht immer unzweideutigen Aufschluss darüber, ob die intacte Oberfläche oder eine Schnittfläche einer Zelle vorliegt. Ferner wird man zugeben müssen, dass eine einigermaassen genaue Schätzung des Chromatingehaltes der Tochterkerne selbst an den best fixirten Präparaten und mit den besten optischen Hülfsmitteln auf grosse Schwierigkeiten stösst. Wenn einzelne Forscher (MAYZEL, RABL, BOVERI) in ganz seltenen Fällen an den mit geringer Anzahl chromatischer Elemente ausgestatteten Eiern oder auch an den sehr grossen Gewebszellen niederer Thiere asymmetrische Karyokinesen gesehen haben, so wird über die Deutung solcher Beobachtungen weit weniger Zweifel bestehen können; bei den Zellen der menschlichen Gewebe liegt jedoch von all den günstigen Bedingungen, welche jene Objecte für die Untersuchung von Kerntheilungsvorgängen bieten, so ziemlich das Gegentheil vor. Die relative Kleinheit der Zellen, zusammengenommen mit der grossen Anzahl der Chromatinschleifen, bewirkt eine so dichte Aneinander-

lagerung dieser letzteren, dass ich es im Hinblick auf meine Beobachtungen an einer beträchtlichen Anzahl relativ sehr grosszelliger und zugleich mitosenreicher Tumoren als einen besonderen Glücksfall ansehen muss, wenn Hansemann im Ganzen bei 2 karyokinetischen Figuren die präcise und nach seiner Ansicht einwurfsfreie Bestimmung der ungleichen Schleifenzahl in beiden Tochterkernen gelang.

Dass bei einem Versuche der Zählung der Kernschleifen in menschlichen Gewebszellen äusserste Vorsicht und Zurückhaltung geboten ist, wird jedem Leser der interessanten Arbeit O. Hertwig's [1]). „Ueber Ei- und Samenbildung bei Nematoden" klar werden; denn obwohl die von diesem Autor untersuchten Objecte die günstigsten sind — grosse Zellen und im Allgemeinen nicht über 2 oder 4 chromatische Elemente in einem Kern —, so treten selbst da noch gar nicht selten Schwierigkeiten beim Zählen auf.

Um eine genaue Vergleichung des Chromatingehaltes der getheilten Kerne anzustellen, müsste es eigentlich möglich sein, dieselben von verschiedenen Seiten anzusehen; denn die im mikroskopischen Schnittpräparat allein mögliche Betrachtung von einer Seite lässt über die jeweilige Dicke der Kernfigur nur eine höchst unsichere Vorstellung gewinnen. Von dem störenden Einfluss, welchen mangelhafte Fixation und ferner auch Contractionszustände der Kernschleifen (s. Hertwig l. c.) auf unser Urtheil ausüben können, soll hier abgesehen werden.

So glaube ich denn, dass durch die Erfüllung von zwei Bedingungen die relativ günstigsten Verhältnisse für die Beurtheilung des Chromatingehaltes der Tochterzellen geschaffen werden. Erstens dürfen nur solche Zellen in Betracht gezogen werden, welche in ihrer Phase kurz nach der Metakinese stehen, da später die getheilten Kerne, wie häufige Beobachtungen lehren, in ihrer Entwickelung zeitlich oft nicht gleichen Schritt halten und daher thatsächlich verschiedenen Chromatingehalt besitzen können, ohne dass darin eine Besonderheit liegt. Zweitens muss die Theilungsaxe mit der Ebene des Schnittpräparates parallel bezw. zur optischen Axe des Mikroskops senkrecht verlaufen, so dass beide Kerne dem beobachtenden Auge in gleichmässiger Weise ihre Seitenansicht zeigen; kreuzt die Theilungsaxe die Schnittebene, so erhält man die eine Kernfigur mehr in Polar-, die andere mehr in Seiten- bezw. Innenansicht, und die perspectivisch verschiedenen Bilder werden dann bezüglich ihres Chromatingehaltes nur unsicher vergleichbare Resultate liefern. In gleicher Weise störend für die Beurtheilung ist es, wenn der eine Tochterkern nach irgend einer Seite von der Theilungsaxe abdreht [2]), ein Verhalten, welches ziemlich häufig zur Beobachtnng kommt. Beide

1) Archiv für mikroskop. Anatomie, Bd. XXXVI, 1890.

2) Vgl. Pfitzner, Zur Pathologie des Zellkerns. Virchow's Archiv, Bd. CIII.

günstigen Bedingungen treffen zusammen bei derjenigen Phase, die man als Tonnenform bezeichnet, bei der Seitenansicht der Tochtersterne; bei keiner anderen Phase — mit der Möglichkeit einer präcisen Zählung der Schleifen bei anderen Theilungsfiguren ist ja kaum zu rechnen — erscheint mir eine Vergleichung des Chromatingehaltes der Tochterkerne überhaupt discutirbar. Doch muss auch für die Tonnenform betont werden, dass etwaige bei ihr wahrzunehmende Asymmetrien noch nicht ohne weiteres mit voller Sicherheit zur Aufstellung eines Kerntheilungsvorganges berechtigen, bei welchem thatsächlich verschiedene Chromatinmengen in die beiden Tochterkerne übergehen; die zuerst erwähnten Einwände (Anschneiden einer Zelle mit dem Mikrotommesser, Unsicherheit in der Schätzung der Dicke der Kernfigur) werden auch in den anscheinend günstigsten Fällen zu grösster Vorsicht in der Beurtheilung dieser Bilder mahnen.

In seiner zweitgenannten Arbeit[1]) bemerkt Hansemann selbst: „man wird vielleicht einwenden, dass eine so sehr auf der subjectiven Anschauung beruhende Forschung (wie die Schätzung und Vergleichung des Chromatingehaltes) auf sehr schwachen Füssen stehe, und ich muss die Misslichkeit anerkennen, in die man sich durch den Mangel eines absoluten Maasses für den Chromatingehalt versetzt sieht. Aber jeder, der sich einmal etwas eingehender mit diesen Fragen beschäftigt, wird zugeben, dass man sich sehr bald die Erfahrung aneignen kann, die nöthig ist, um mit einiger Sicherheit den Chromatingehalt zu beurtheilen". Ich meinerseits bin zu der Ueberzeugung gelangt, dass die betr. Erfahrung eben doch nicht so leicht zu erlangen ist, selbst bei recht intensiver Beschäftigung mit dem Gegenstande; und ich finde diese meine Ueberzeugung bestätigt bei näherer Betrachtung einiger der Zellbilder, welche Hansemann der ersten seiner zwei Arbeiten beigegeben hat. Denn obwohl in dieser Arbeit einmal (S. 308 unten) kurze Angaben über die für Schätzung des Chromatingehalts günstigen Bedingungen gemacht werden, so scheint mir doch aus den Abbildungen hervorzugehen, dass der Autor sich bei seinen Untersuchungen die zur Vermeidung von irrthümlichen Deutungen nothwendigen Grenzen nicht eng genug gezogen hat. So macht z. B. seine Fig. 8 (Taf. IX) gewiss nicht den Eindruck, als ob sie in einwandsfreier Weise im Sinne asymmetrischer Karyokinese zu deuten wäre, jedenfalls nur in allerletzter Linie. Die Schwierigkeit ihrer Deutung wird von Hansemann selbst zugegeben; mir scheint das Bild entweder zwei Tochterkerne darzustellen, von welchen der obere noch der Kranz- oder Sternform näher ist, während der untere schon in die Knäuelform übergegangen ist; oder aber es liegen zwei Tochterkränze vor, von welchen einer von der Theilungsaxe abgedreht hat, so dass jetzt der obere mehr in Seiten-, der untere mehr in Polaransicht er-

1) Virchow's Archiv, Bd. CXXIII, S. 360.

scheint. In beiden Fällen erscheint mir nach meinen oben gegebenen Auseinandersetzungen eine Deutung im Sinne von asymmetrischer Karyokinese nicht zulässig. Fig. 12 zeigt ebenfalls eine zur Chromatinschätzung ungünstige Lagerung der Sterne: zwei derselben präsentiren sich mehr von den Polen aus, während der dritte in reiner Seitenansicht liegt; die gleiche Differenz besteht für die beiden Sterne der Fig. 24, vielleicht auch bei Fig. 13. Für Fig. 15 giebt Hansemann (S. 310) selbst an, dass die beiden Tochterzellen nicht in der gleichen Gesichtsebene lagen und nur bei verschiedener Einstellung deutlich wahrgenommen werden konnten; ich erachte es nicht als ausgeschlossen, dass von dem höher gelegenen kleineren ein Stück dem Mikrotommesser zum Opfer gefallen ist. Ebenso erweckt Fig. 21 den Verdacht, dass ein Abschnitt des obern Tochtersternes von diesem Schicksal ereilt worden sei; denn während der untere Stern den ganzen Schleifenkreis im Bilde auf zwei Schleifenreihen projicirt übersehen lässt, zeigt der obere jedenfalls in seinem mittleren Theil nur eine einfache Reihe von Kernschleifen.

Da ich mich zu erinnern glaubte, gelegentlich früherer Untersuchungen über Kerntheilungsvorgänge in verschiedenen Geschwülsten solche Bilder von asymmetrischer Karyokinese gesehen zu haben, so lag für mich die Frage nahe, festzustellen, ob dieselben wirklich, wie Hansemann will, nur in den Carcinomzellen vorkommen, oder ob sie sich vielleicht auch in Sarkomen, in gutartigen Tumoren und in normalem Gewebe finden, welches aus irgend einem Anlass in Wucherung gerathen ist. Bei dieser Untersuchung habe ich nur diejenigen Kernbilder in Betracht gezogen, an welchen sich eine etwaige Asymmetrie am relativ einwandfreiesten constatiren lässt, die Tochtersterne in reiner Seitenansicht, die sog. Tonnenform, ohne mich mit den, übrigens gar nicht so seltenen, Asymmetrien in spätern Stadien der Mitose irgendwie näher zu beschäftigen. Die Präparate, welche zur Verwerthung kamen, sind durchweg in Flemming's stärkerem Chrom-Osmium-Essigsäuregemisch lebenswarm fixirt und in bekannter Weise mit Saffranin, salzsaurem Alkohol und Pikrinsäure behandelt. Nur gut fixirte Präparate wurden zur Untersuchung zugelassen, welche theils mit Zeiss' homogener Immersion $\frac{1}{12}$, theils auch mit dem Zeiss'schen Apochromaten (homog. Immers. Apert. 1,30) vorgenommen wurde.

Zunächst habe ich in Uebereinstimmung mit Hansemann asymmetrische Karyokinese in sämmtlichen daraufhin untersuchten Carcinomen ausnahmslos constatiren können. Meine Präparate betrafen 6 Mammacarcinome, 3 Lippencarcinome (in einigen Fällen der beiden genannten Tumorarten kamen auch die Lymphdrüsenmetastasen zur Untersuchung, und zwar mit positivem Ergebniss), einen Hornkrebs von der Wangenhaut, ein Carcinoma tubulare vom Nabel (vielleicht von Schweissdrüsen, oder von einer aberrirten Mamma, oder von Resten des Ductus omphalomesentericus ausgehend), ein Carcinom des Oberkiefers (wahr-

scheinlich von der Mundhöhle oder dem Antrum Highmori ausgehend) und ein Adenocarcinoma recti. Zu bemerken ist, dass die Abweichungen von der symmetrischen Theilung recht verschiedenen Grades waren und auch in den einzelnen Tumoren in sehr verschiedener Häufigkeit auftraten, so dass sie manchmal erst nach langem Suchen gefunden wurden, während in andern Fällen, dank einem glücklichen Zufalle, schon nach einigen Blicken ins Mikroskop ein und mehrere ganz exquisit asymmetrische Tonnenformen zu Gesicht kamen. Vermisst wurden aber diese Abweichungen, und auch diejenigen höhern Grades, bei welchen schätzungsweise der eine Tochterstern im Flächenbilde etwa nur zwei Drittel oder die Hälfte des andern einnahm, bei keinem Carcinom.

Aber sie wurden ebensowenig vermisst bei verschiedenen Sarkomen im Ganzen bei 7 Fällen, welche betrafen: ein intermusculäres Rundzellensarkom vom Rücken und ein solches vom Oberarm, ein melanotisches Alveolarsarkom von der grossen Zehe, ein Myxosarkom der Mamma, ein Melanosarkom der Chorioidea, ein grosszelliges Spindelzellensarkom von der Ellbogengegend und ein periostales Osteosarkom vom Caput tibiae. In dem letztgenannten Tumor war der Grössenunterschied zwischen den einzelnen Mitosen ein sehr auffallender; auch in einigen Carcinomen, besonders der Mamma, war diese Differenz sehr deutlich ausgesprochen; dieselbe wird von Schütz[1]) als ein für die Krebsepithelien charakteristisches und für die Stellung der Carcinomdiagnose wichtiges Merkmal gehalten. Bei dem betr. Tibiasarkom war dieser Unterschied so hochgradig, dass man neben Karyokinesen von der Dimension einer Zelle, wie sie etwa einem grosszelligen Spindelzellensarkom entspricht, eine Reihe anderer beobachten konnte von steigender Grösse bis etwa zum 6—8-fachen der Ausdehnung, welche die erstern im Flächenbilde einnahmen. Es zeigten nun die Zellen sowohl jener Carcinome, als auch dieses Osteosarkoms an den kleinern, wie auch an den Riesenmitosen (Klebs, Hansemann l. c.) aufs deutlichste asymmetrische Formen.

Ganz vermisst habe ich dieselbe in einigen Geschwülsten, in welchen überhaupt keine Zellproliferation zu entdecken war, so in einem Fibromyoma uteri, in einem Melanosarkom aus der Achselhöhle und bei zwei Mischgeschwülsten aus der Parotis; ein Myxosarkom der Parotis hingegen bot die Asymmetrien in schönster Ausbildung.

Von nicht malignen Neubildungen führe ich an eine einfache Teleangiektasie von der Stirn und ein Angioma hypertrophicum vom Halse, welche beide im Endothel der Blutsinus, bezw. Gefässe, mehrfach die asymmetrischen Theilungen aufwiesen. Ein besonderes Interesse bot ein gutartiger, dünngestielter, etwa haselnussgrosser sog. Schleimpolyp von der Portio vaginalis, insofern als in dem

---

1) Vgl. Schütz, Mikroskop. Carcinombefunde, Frankfurt 1890.

ihn überziehenden Saum von Plattenepithel äusserst reichliche, tadellos klar und schön fixirte Mitosen und darunter gar nicht selten exquisit asymmetrische Tonnenformen zu sehen waren.

Zugleich legte mir dieser Fall eine weitere Möglichkeit für die Entstehungsweise von „Pseudoasymmetrien" nahe. In den Epithelzellen des Polypen fand man nämlich recht häufig Mitosen in einem Stadium der Metakinese fixirt, in welchem die Gruppirung der Chromatinschleifen zur Aequatorialplatte noch fast intact besteht, jedoch gleichzeitig schon einige wenige Schleifen entweder nur nach einem, oder auch schon nach beiden Polen der Zelle hingewandert sind (Taf. I, Fig. 16). Der erste Fall, bei welchem also die Wanderung der Schleifen zu dem einen Zellpol etwas früher einsetzt, als zum andern, könnte manchmal eine asymmetrische Theilung vortäuschen, besonders wenn die charakteristische Form der Aequatorialplatte, welche bei ganz klaren Figuren am besten vor Irrthum schützen wird, aus irgend einem Grunde (zu dichte Lagerung der Schleifen, Chromatinverklumpung [vgl. Pfitzner l. c.]) in dieser Beziehung als Kriterium versagt. In dem zweiten durch Fig. 16 dargestellten Falle braucht nur eine der zwei kleinen, polar gelegenen Schleifengruppen durch das Mikrotommesser abgeschnitten zu werden, und die schönste asymmetrische Karyokinese ist fertig. Bilder, welche ich im Sinne einer dieser zwei Möglichkeiten zu deuten veranlasst wurde, habe ich gerade bei diesem Polypen nicht selten, manchmal auch bei andern Tumoren gefunden.

Asymmetrische Dreitheilungen (sowohl in Bezug auf die Grösse als auch die Stellung der Tochtersterne) fanden sich in den Geschwülsten manchmal; da jedoch bei ihnen die Verhältnisse zur Schätzung ihrer Chromatinmengen begreiflicherweise viel complicirter liegen, so habe ich diesen Formen keine nähere Beachtung gewidmet, zumal bei ihnen kein neuer Gesichtspunkt für die Entscheidung der uns beschäftigenden Frage zu gewinnen ist.

Weiter wandte ich mich zur Untersuchung normaler Gewebe, in welchen durch Verletzungen Zellwucherungen angeregt worden waren. Mein verehrter Chef, Herr Prof. Ziegler, hatte die grosse Güte, mir zu diesem Zwecke eine Reihe von nach Flemming's Methode hergestellten Präparaten zur Durchsicht zu überlassen, an welchen seiner Zeit unter seiner Leitung durch v. Podwyssozki [1]), Coën [2]) und Fischer [3]) die Studien über die Regeneration der Leber, Niere, der Meibom'schen Drüsen, des Gehirns und der Haut nach Verletzungen bei den gebräuchlichen Versuchsthieren angestellt worden waren. Unter den zahlreichen Bildern, welche v. Podwyssozki seiner Arbeit über Regeneration des Leber-

1) Diese Beiträge, Bd. I und II, 1888.
2) Diese Beiträge, Bd. II, 1888.
3) Experimentelle Untersuchungen über die Heilung von Schnittwunden der Haut. I.-D. Tübingen 1888.

gewebes (diese Beiträge, Bd. I, 1888) beigegeben hat, fallen einige Mitosen durch allerdings nur geringgradigere Asymmetrien der Tochtersterne auf (vergl. seine Fig. 35 u. 37, Taf. VII; Fig. 60, Taf. IX; Fig. 84, Taf. XIV, und eine Andeutung über Asymmetrie im Texte S. 301). Und in der That fand ich auch in diesen in regenerativer Wucherung begriffenen Geweben deutliche asymmetrische Karyokinesen, freilich oft erst nach längerem, manchmal auch nach sehr langem Suchen. Der Grund des selteneren Vorkommens ist jedenfalls darin zu suchen, dass bei diesen Regenerationsvorgängen überhaupt Mitosen in weit geringerer Anzahl auftreten, als in den mit meist recht üppiger Zellneubildung ausgestatteten Tumoren. Unzweideutig asymmetrische Tonnenformen beobachtete ich in diesen Regenerationspräparaten am Harnkanälchenepithel des Meerschweinchens einmal; an Leberzellen von Kaninchen und Ratte im Ganzen dreimal (an den üppig wuchernden Gallengangsepithelien des Kaninchens fand ich sie nicht); in den Gliazellen des verletzten Kaninchengehirns zweimal; in den einer Schnittwunde benachbarten Epidermiszellen der Hundehaut mehrfach; in einer Epidermiszelle der Kaninchenhaut, nahe der verletzten Meibom'schen Drüse eine besonders klare und hochgradige Asymmetrie; in Bindegewebszellen aus der Cutis des Hundes und Meerschweinchens am Rande der um die Schnittwunde entstehenden Zone von Granulationsgewebe wurde je eine, in den Fibroblasten dieses Granulationsgewebes deren mehrere beobachtet. Beim Menschen endlich fand ich diese Formen in der stark wuchernden Epidermis, welche über ein Drüsencarcinom der Mamma hinwegzog, und in den Keimcentren submentaler und axillarer Lymphdrüsen.

Es stehen also meine Befunde in ziemlich scharfem Gegensatze zu den Beobachtungen Hansemann's, der angiebt, asymmetrische Karyokinesen nur in Carcinomzellen und niemals trotz umfangreicher Controluntersuchungen in irgend einem anderen Gewebe gefunden zu haben.

Vergegenwärtigt man sich nun das von mir nachgewiesene ausgedehnte Vorkommen dieser unregelmässigen Formen in Carcinomen, Sarkomen, in verschiedenen gutartigen Neubildungen und in wucherndem normalem Gewebe, so dürfte zunächst feststehen, dass wir in denselben durchaus nicht eine Eigenthümlichkeit irgend eines speciellen normalen oder pathologischen Gewebes, etwa der Carcinomzellen, wie Hansemann freilich mit einiger Reserve [1]) will, zu erblicken haben; es kommen daher auch alle theoretischen Ausblicke, welche man von Hansemann's Befunden aus auf die Carcinomentwickelung im Allgemeinen zu werfen versucht hätte, mit einem Schlage in Wegfall. Vielmehr wird man zu dem Schlusse gedrängt, dass asymmetrische Karyokinese oder, richtiger gesagt, Bilder dieses Vorganges sich überall dort finden, wo

1) Virchow's Archiv, Bd. CXXIII, 1891, S. 359.

mitotische Kerntheilungsfiguren in grösserer Anzahl auftreten. Damit ist aber die Bedeutung dieser Befunde in ein ganz anderes Licht gerückt. Freilich hätte der Gedanke, dass asymmetrische Karyokinese etwas den malignen Tumoren Eigenthümliches sei, manches Gewinnende für sich gehabt, denn es lässt sich nicht leugnen, dass in bösartigen Geschwülsten eine ganze Reihe cellulärer Vorgänge, und unter ihnen ganz besonders diejenigen, welche zur Zellproliferation in Beziehung stehen, in abnormer und unregelmässiger Weise verlaufen; ich verweise in dieser Hinsicht auf die ausführliche Zusammenstellung und Besprechung der diesbezüglichen Forschungen in Klebs' allgemeiner Pathologie (II, Jena 1889). Nachdem ich nun aber nachgewiesen habe, dass die asymmetrischen Formen überall vorkommen, wo reichlichere Zellproliferation stattfindet, so liegt die Frage so, ob man sich entschliessen will, dieselben als eine allgemein vorkommende Abweichung vom normalen Schema der Karyokinese anzuerkennen, oder ob man in ihnen nur Scheinbilder erblicken will, deren Entstehung auf irgend eine der oben angeführten, unser Urtheil täuschenden Momente zurückzuführen ist. Nach meiner Ansicht gehört bei weitem der grössere Theil der asymmetrischen Bilder, welche sich unserm Auge darbietet, der letzteren Kategorie an, und lässt sich ein etwa unter die erstere fallender für menschliche Gewebe sehr schwer abgrenzen. Indes möchte ich doch glauben, dass wir dem Vorgang der asymmetrischen Karyokinese, nachdem ich bei Anwendung der denkbar grössten Vorsicht zur Vermeidung von Täuschungen doch eine nicht geringe Anzahl auf ihn hindeutende Bilder beobachten konnte, nicht jede Realität absprechen, freilich aber auch nicht die von Hansemann ihm zuerkannte Häufigkeit und Bedeutung zutheilen dürfen. Das letzte Wort in dieser Frage muss von den an günstigeren Objecten arbeitenden Zoologen gesprochen werden, von welchen freilich bis jetzt nur spärliche Aeusserungen in dieser Richtung vorliegen.

Auf die allgemeinen Betrachtungen, welche Hansemann auf seine Beobachtungen aufbaut, will ich nur kurz eingehen. Es mag immerhin sein, dass, wie er annimmt, mancher chromatinarme „hypochromatische“ Kern in einer Geschwulst seine Entstehung dem kleineren Theilstück einer asymmetrischen Karyokinese verdankt; nur muss eben dann diese Möglichkeit nicht nur für Carcinomzellen, sondern auch für alle anderen Gewebe zugegeben werden. Freilich glaube ich, dass für Unterschiede im Chromatingehalt der jeweilige Ernährungszustand der Zelle noch weit grössere Bedeutung hat. Ausserdem müsste, wenn man mit Hansemann alle chromatinarmen Kerne in Carcinomen auf asymmetrische Theilung zurückführen wollte, diese letztere doch wohl einen häufigeren Befund darstellen, da die wenigen Asymmetrien kaum zur Erklärung der Herkunft der sehr zahlreichen chromatinarmen Kerne genügen dürften. — Einen Punkt möchte ich jedoch noch aus den weitgehenden theoretischen Speculationen des Autors herausgreifen: derselbe sieht sich veranlasst, eine Analogie

zwischen asymmetrischer Karyokinese und der Ausstossung des Richtungskörperchens bei Eizellen zu statuiren. Das Unzureichende des innern Zusammenhanges zwischen diesen beiden Vorgängen fällt alsbald auf, denn bei näherem Zusehen muss man finden, dass dieselben eben das angeblich gemeinsame Merkmal, auf Grund dessen ihre Verwandtschaft zu zeigen versucht wird, die Asymmetrie, gar nicht beide besitzen. Denn wir haben es bei der Bildung des Richtungskörperchens gerade mit typischer und, was die Chromatinmengen betrifft, absolut symmmetrischer Karyokinese zu thun, bei welcher genau die gleiche Anzahl unter sich gleichwerthiger Chromatinschleifen auf die austretende Polzelle und auf den zurückbleibenden Furchungskern der Eizelle fallen. Dies geht auch wieder aus der neuesten Bearbeitung dieses Gegenstandes in der mehrfach genannten Arbeit O. Hertwig's klar hervor, und die auch von Hansemann angezogene eine abweichende Angabe von Boveri [1]), nach welcher im Eikern und im Kern der austretenden Polzelle bei Ascaris megalocephala zweimal verschiedene Schleifenzahl vorhanden war, steht wohl vereinzelt da. Was Hansemann veranlasst haben mag, die Parallele zwischen Richtungskörperchen und asymmetrischer Karyokinese zu ziehen, war wohl die ungleiche Grösse der Eizelle und der austretenden Polzelle. Diese Grössendifferenz, welche Hertwig bestimmt, den ganzen Vorgang der Bildung des Richtungskörperchens als Zellknospung zu bezeichnen, beruht aber doch nur darauf, dass die Polzelle bei der Theilung des Protoplasmaleibes der ursprünglichen Eizelle bei weitem die geringere Menge des Zellprotoplasmas, nicht aber des Kernchromatins erhält. Dem gegenüber muss festgehalten werden, dass Hansemann selbst unter asymmetrischer Karyokinese durchaus nicht eine ungleiche Theilung allein des Protoplasmas, sondern eine solche vor allem des Kernchromatins versteht, wie aus seiner ganzen Abhandlung (Zählung der Kernschleifen etc.) hervorgeht, und wie es auch ganz der heute herrschenden Auffassung entspricht, nach welcher den Vorgängen am Kernchromatin die führende Rolle bei der Mitose zukommt. Dass auch das Cytoplasma, wie Hansemann (Virchow's Arch., Bd. CXIX, S. 315) betont, als ein wesentlicher Zellbestandtheil einen bestimmten Einfluss und eine gewisse Bedeutung für celluläre Vorgänge haben mag, kommt für unsere Frage hier nicht in Betracht.

Eine Asymmetrie bei der zur Bildung des Richtungskörperchens führenden Karyokinese etwa in verschiedener physiologischer Valenz der in den Eikern und in die Polzelle eingehenden chromatischen Elemente suchen zu wollen, erscheint mir unzulässig; denn die Hypothese, nach welcher beim Austritt des Richtungskörperchens ein dem Ei ungleichwerthiger und vielleicht für dessen weitere Entwickelung störender

---

1) Jenaische Zeitschrift, Bd. XXII, 1888.

Bestandtheil (vielleicht der männliche Antheil des ursprünglich hermaphroditen Eies) ausgestossen wird, ist durch die neuen Anschauungen Hertwig's, der in den Richtungskörperchen mit der zurückbleibenden Eizelle principiell gleichwerthige Abortiveier erblickt, sehr in Frage gestellt.

Man wird daher aus allen diesen Gründen eine Analogie zwischen asymmetrischer Karyokinese und Richtungskörperchen nicht anerkennen können, zumal da auch nach dem Stande unseres heutigen Wissens (s. Hertwig l. c., S. 61) die Bildung von Richtungskörperchen eine ganz specielle Eigenthümlichkeit der Geschlechtsproducte, und zwar der Eizellen, ist, zu deren Reifung sie in gewisser, freilich im Einzelnen noch streitiger Beziehung steht. Es wird daher dieser Vorgang, der bei der Theilung anderer Gewebszellen in elementar durchsichtiger Weise jedenfalls bis jetzt noch nicht gesehen ist, falls nicht überzeugendere Beobachtungen vorliegen, als die asymmetrische Karyokinese in menschlichen Gewebszellen, nicht ohne weiteres auf die Elemente irgendwelcher Körpergewebe übertragen werden dürfen.

Anhangsweise und gewissermaassen als Ergänzung zu meiner früheren Arbeit über atypische Kerntheilungsvorgänge und Riesenzellenbildung in Geschwülsten (diese Beitr., Bd. VII, 1890) möchte ich am Schlusse dieses Abschnittes noch den von mir erhobenen Befund einer epithelialen Riesenzelle mit im Ganzen zehn oder elf mitotischen Kernfiguren erwähnen. Dieselbe ist in Fig. 17, Taf. I wiedergegeben und es ist meines Wissens ein ähnliches Vorkommniss bis jetzt nicht bekannt (verwandte Gebilde, jedoch mit weit geringerer Anzahl von Schleifengruppen siehe bei Hansemann, Virchow's Archiv, Bd. CXXIII, Taf. X u. XI). Die Beziehungen der einzelnen, recht verschieden grossen Schleifengruppen zu einander sind nur schwer klarzustellen, da die achromatischen Fäden nicht sichtbar sind; ausser den in Sternform angeordneten Schleifen finden sich im Zellprotoplasma noch einzelne versprengte Chromatinkörner, aber keine ruhenden Kerne. Wie aus der Halbtonnenform einzelner Figuren und den zwei einander zugewandten parallel verlaufenden Schleifengruppen etwa in der Mitte der Zelle hervorzugehen scheint, befinden sich wenigstens einige der Kerne anscheinend im Stadium der Tochtersterne, theils in Polar-, theils in Seitenansicht. Doch lässt sich hierüber, sowie auch über die Frage, ob (theoretisch gesprochen) 5 oder 6 Tochterdoppelsterne vorliegen, die durch mitotische Theilung der 5 oder 6 Kerne einer polynucleären Riesenzelle entstanden sind, oder ob vielleicht eine zehn- oder elfpolige Mitose sich uns darbietet, welche, in ähnlicher Weise wie die bekannten Triasterformen, aus einem einzigen grossen, ruhenden Kern hervorgegangen ist, ferner ob der Kerntheilung eine Durchschnürung des Protoplosmas gefolgt wäre, oder ob

es zur Bildung einer polynucleären Riesenzelle gekommen wäre, nichts Sicheres aussagen. Bedeutsam ist jedenfalls, dass diese hochgradig atypische, oder wenn man will, „pathologische" Mitose, nicht etwa aus einer bösartigen Geschwulst stammt, sondern aus dem Plattenepithelsaum des bereits erwähnten gutartigen Schleimpolypen von der Portio vaginalis; es fanden sich übrigens dort an den Epithelien, beiläufig bemerkt, auch anderweitige Besonderheiten, so z. B. die von Arnold als indirecte Fragmentirung bezeichneten gelappten Kerne.

Was die gewöhnlichen regulären pluripolaren Mitosen betrifft, so kann ich dieselben, da ich sie sowohl in den in Regeneration begriffenen Geweben als Leistung normaler Zellen, als auch in Geschwülsten fand, nicht in das Gebiet des Pathologischen rechnen.

II. Zahl und Lagerung der karyokinetischen Figuren.

Die verschiedenen Geschwülste bieten bezüglich der Anzahl der auf gleichem Flächenraum vorkommenden Mitosen ein äusserst wechselndes Verhalten. Im Allgemeinen lässt sich wohl sagen, dass der grösste Reichthum an Karyokinesen den malignen Tumoren zukommt, und zwar Carcinomen und Sarkomen verschiedenster Art in gleicher Weise; bei ihnen findet sich unter Umständen eine so üppige Proliferation der zelligen Elemente, dass, wie Schütz [1]) richtig bemerkt, von den normalen, nicht embryonalen Geweben weder der Haarbulbus, noch die Keimcentren der Lymphdrüsen, noch das Knochenmark, welche doch sonst reichlich mit Mitosen ausgestattet sind, in Concurrenz treten können. In nicht seltenen Fällen konnte, wie zu erwarten war, ein Zusammentreffen von grossem Reichthum an Mitosen mit ausgesprochener klinischer Bösartigkeit des Tumors festgestellt werden, indem gerade solche Geschwülste sehr viele Mitosen enthielten, bei welchen sich durch die Anamnese sehr rasches Wachsthum constatiren liess, und die sich für das Tastgefühl, sowie auch mikroskopisch durch Zellreichthum als Angehörige der weichen, medullären Geschwulstformen documentirten. Ich stimme in dieser Beziehung ganz mit den entsprechenden Beobachtungen Hauser's [2]) überein, welche dieser an Magen- und Darmcarcinomen gemacht hat.

Freilich würde es nach meiner Ansicht nicht zutreffend sein, wenn man hieraus ein allgemeines Gesetz ableiten wollte. Denn wenn ich auch zugebe, dass ich im allgemeinen bei den von mir untersuchten gutartigen Tumoren: verschiedenen Angiomen, Strumen, Fibromyomen, einigen äusserst langsam wachsenden Parotistumoren bedeutend weniger Mitosen fand, als in malignen Geschwülsten, so halte ich es doch nicht für richtig, wie Schütz (l. c.) dies gethan hat, den Reichthum an Mitosen direct

1) Mikroskopische Carcinombefunde, Frankfurt 1890.
2) Das Cylinderepithelcarcinom des Magens und Dickdarms, Jena 1890.

als ein diagnostisches Kriterium, — wenn auch nur als eines im Zusammenhange mit verschiedenen anderen — für die Bösartigkeit einer Geschwulst aufzustellen.

Das erstaunlich häufige Vorkommen von Kerntheilungsfiguren im Plattenepithelüberzug des schon mehrfach erwähnten, entschieden gutartigen, gestielten Polypen von der Portio vaginalis musste vor einer solchen zu weit gehenden Verallgemeinerung warnen; auch scheint mir z. B. das von Klebs (Allgem. Pathol. II, pag. 525) erwähnte mitosenreiche Papilloma conjunctivae bulbi, dem eine ganze Reihe der dort reproducirten Kerntheilungsbilder entnommen sind, in diesem Sinne zu sprechen. Ferner muss ich hier auf die oft zu beobachtenden diesbezüglichen Verhältnisse des einem Lippencarcinom zunächst benachbarten normalen, noch nicht atypischen Epithels der Lippe aufmerksam machen: dasselbe zeigt häufig eine, wohl durch den Einfluss des angrenzenden Carcinoms bedingte, sehr bedeutende Zellproliferation. Würde man also hier versuchen, den Gehalt an Kerntheilungsfiguren als Unterscheidungsmittel zu benutzen, um die Grenze zwischen noch normalem und zur Geschwulst gehörigem epithelialem Gewebe festzustellen, so dürfte dieses Unternehmen entschieden nicht von Erfolg gekrönt sein.

Bezüglich der räumlichen Vertheilung der Kerntheilungsfiguren wird neuerdings von Schütz (l. c.) eine hervorragend periphere Lage der Mitosen in den Krebszellenzügen, namentlich für die grösseren der in Karyokinese befindlichen Zellen, behauptet. Dieser Angabe gegenüber muss ich meine früher vertretene Ansicht (diese Beitr. Bd. VII, p. 357) entschieden aufrecht erhalten, der zufolge die Mitosen, sowohl der grösseren wie der kleineren Krebszellen, über einen ganzen Carcinomknoten und auch innerhalb eines einzelnen Krebszellenzuges ganz regellos vertheilt sind; es wechseln im gleichen Schnitte Stellen, welche eine üppige Zellwucherung zeigen, mit solchen ab, die fast ohne Mitosen sind, ohne dass sich für dies verschiedene Verhalten irgend ein bestimmter Grund eruiren lässt. Erneute sorgfältige Untersuchung eines ziemlich umfangreichen Materials (7 Mammacarcinome, 5 Lippenkrebse, 7 Epithelial- und Drüsencarcinome von verschiedener Localisation) bestätigte meine Anschauung durchgehends; kleine vereinzelte, leicht zu überblickende metastatische Krebsknoten in Lymphdrüsen liessen die regellose Vertheilung der Mitosen über Centrum und Peripherie des Knötchens sicher feststellen. Scheinbare Bevorzugung der Randzone kann jedoch in den Krebszellenzügen auf mancherlei Weise zu Stande kommen, z. B. wenn die mittlere Partie eines Zuges verhornt oder fettig degenerirt ist, oder auch, wenn die Zellzüge überhaupt nur aus zwei Zellreihen bestehen, — ein Bild, wie es bei dem sog. tubulären Carcinom der Mamma und bei Adenocarcinomen der Schleimhaut des Tractus intestinalis häufig ist. Wir sind daher genöthigt, für Carcinome kein Randwachsthum, sondern ein diffuses Wachsthum der Epithelzapfen anzunehmen, — womit natür-

lich ein örtliches infiltratives Vordringen der Neubildung an einzelnen Punkten durchaus vereinbar ist.

Anders scheinen sich manche Sarkome zu verhalten, indem hier in einigen Fällen eine Beziehung der Kerntheilungsfiguren zu den Blutgefässen und bei Alveolärsarkomen zu den Stromazügen nicht zu verkennen war. Ein kleinzelliges Rundzellensarkom aus der Rückenmusculatur, welches von sehr zahlreichen, aus einfachen Endothelröhren bestehenden kleinen Gefässen durchzogen war, bot gerade an diesen Endothelien sehr reichliche Mitosen, und es waren die dem Gefäss zunächst anliegenden Schichten von Geschwulstzellen jeweils ausgiebiger mit Theilungsfiguren ausgestattet, als entfernter liegende. Aehnliches war bei einem plexiformen Angiosarkom der Schilddrüse zu constatiren; die sarkomatöse Wucherung stellte sich dort als cylindrischer, die Gefässe umgebender Zellmantel dar, der wahrscheinlich seinen Ausgang von der Adventitia (dem Perithel) genommen hatte. Auch in diesem Tumor waren die centralen, dem Gefäss zunächst liegenden Zellpartieen am reichsten an Karyokinesen. Ferner zeigten zwei grosszellige Alveolärsarkome, eines aus dem Hoden und ein melanotisches von der grossen Zehe, welche beide eine verhältnissmässig scharfe Trennung zwischen den Zellnestern und den zellärmeren, mehr fibrösen, gefässhaltigen Stromazügen aufwiesen, in Bezug auf die Lage der Karyokinesen eine ganz deutliche Bevorzugung der besonders den grösseren Stromabalken anliegenden Randpartieen der Zellnester. Solche Befunde können nicht befremden, wenn man die genetische Beziehung der Sarkome zum Blutgefäss-Bindegewebsapparat bedenkt. Vielleicht kann gerade diese periphere Lagerung der Karyokinesen in den Sarkomzellzügen in manchen Fällen als Unterscheidungsmerkmal dienen bei der oft recht schwierigen Differentialdiagnose zwischen Carcinom und Alveolarsarkom.

Ueber die Karyomitosen im Stroma der Carcinome ist zu bemerken, dass sie in verschiedenen Tumoren in äusserst wechselnder Anzahl getroffen werden, niemals jedoch in der Häufigkeit wie in den epithelialen Elementen (vgl. Hauser l. c.); manchmal bilden sie ein höchst seltenes Vorkommniss. Im nächsten Abschnitt werde ich Gelegenheit haben, auf einige besondere Verhältnisse des Stromas kurz einzugehen.

III. Phagocytose.

Bei genauer Untersuchung der verschiedensten Sarkome und Carcinome fallen recht oft vereinzelte oder auch herdweise gruppirte Leukocyten auf, welche zwischen den Geschwulstzellen gelagert sind. Weiterhin aber findet man auch als ein gar nicht seltenes Vorkommniss Leukocyten ins Protoplasma lebensfähiger Geschwulstelemente aufgenommen. Klebs hat in seiner Allgemeinen Pathologie (II, pag. 524 ff.) diesem Vorgange ganz besondere Aufmerksamkeit gewidmet; in letzter Zeit

haben Sherrington und Ballance [1]) die Aufnahme von weissen Blutzellen durch die Fibroblasten bei Bindegewebsentwickelung verfolgt, und Nikiforoff [2]) hat im Laboratorium von Ziegler dieselbe Erscheinung ebenfalls an den Fibroblasten von experimentell erzeugtem, entzündlichem Granulationsgewebe in allen ihren Stadien genau studirt und unter dem Namen der Phagocytose beschrieben. Uebrigens hatte schon früher Ziegler [3]) bei Beschreibung seiner bekannten Glasplättchenversuche darauf hingewiesen, dass die Riesenzellen in entzündlich neugebildeten Geweben auf Kosten der Lymphocyten wachsen, indem sie diese letztern in in ihr Protoplasma aufnehmen und dort zur Auflösung bringen; Ziegler erblickte in dieser Erscheinung einen zur Zellernährung auf dem Wege der Assimilation dienenden Vorgang.

Ich konnte nun die Erscheinung der Phagocytose bei einer grossen Anzahl von Carcinomen der verschiedensten Herkunft feststellen, und zwar waren es nicht nur die epithelialen Elemente, welche Leukocyten einschlossen, sondern auch die Stromazellen, diese allerdings um so seltener, je zellärmer und grobfaseriger das Stroma war. Manchmal fanden sich auch rothe Blutkörperchen als Einlagerung im Protoplasma von Geschwulstelementen.

Das weitere Schicksal der eingeschlossenen Leukocyten ist die Auflösung derselben, der Untergang. Ueber die an ihnen zu beobachtenden Erscheinungen bis zu ihrem Schwunde habe ich der Darstellung Nikiforoff's im Wesentlichen nichts beizufügen. Auch ich sah die Leukocyten im Protoplasma der Zelle, welche sie aufgenommen hatte, oft von einem hellen Hofe umgeben, so dass sie in einer Vacuole zu liegen schienen. Das Protoplasma des Leukocyten erschien häufig heller und durchscheinender, als dasjenige der Geschwulstzelle. Der Kern der weissen Blutzelle bot meist die bekannte fragmentirte Form, wobei seine Färbung mit Saffranin meist eine recht intensive war. Oft fanden sich auch nur noch Trümmer des Kernes vor in Gestalt glänzender, durch Saffranin scharf roth gefärbter homogener Tropfen und Schollen; bei einzelnen der aufgefressenen Leukocyten war die färbbare Substanz des Nucleus bis auf geringe Reste kleinster Körner von der beschriebenen Beschaffenheit, bei noch andern ganz geschwunden; dann sah man im Protoplasma der Geschwulstzelle nur noch eine helle, vacuolenartige Stelle, welche ich nach dem Vorgang von Nikiforoff als Residuum eines Leukocyten deuten möchte. Oftmals war jedoch auch der Protoplasmaleib des Leukocyten in dem der Geschwulstzelle aufgegangen und mit ihm verschmolzen, so dass nur noch einzelne unmittelbar im Protoplasma des

---

1) Centralblatt für allgem. Pathologie und path. Anat., Nr. 22, 1890.

2) Untersuchungen über den Bau und die Entwickelung des Granulationsgewebes. Diese Beiträge, Bd. VIII.

3) Experimentelle Untersuchungen über die Herkunft der Tuberkelelemente, Würzburg 1875.

Phagocyten liegende chromatische Körner auf eine eingewanderte zweite Blutzelle deuteten — Bilder, deren Deutung freilich manchmal nicht ausser allem Zweifel stand.

Besonders häufig lieferte die Bilder von Phagocytose ein etwa haselnussgrosses, oberflächlich leicht ulcerirtes Lippencarcinom in den Zellen seines Stromas, welches einen etwas ungewöhnlichen Bau zeigte. Es setzte sich in der ganzen Ausdehnung des Tumors zusammen aus Capillaren, häufig mit Karyokinesen am Endothel, aus Fibroblasten, oft in mitotischer Theilung begriffen, aus vielkernigen Riesenzellen und aus mono- und polynucleären Leukocyten, war demnach als ein typisches entzündliches Granulationsgewebe zu bezeichnen. Die Erscheinung der Phagocytose war hier nicht nur an den Fibroblasten zu sehen, sondern es schlossen vor allem die Riesenzellen sehr häufig einen oder mehrere polynucleäre Leukocyten ein, an welchen oft die verschiedenen, oben erwähnten Erscheinungen der Auflösung zu erkennen waren. Dass gerade Riesenzellen gerne körperliche Elemente, und auch solche aus dem Gewebe selbst, in sich einschliessen, ist verschiedentlich bekannt; Sudakewitsch[1]) hat neuerdings darauf hingewiesen, dass die Riesenzellen im Granulationsgewebe der Sart'schen Krankheit (Pascha-churda) elastische Fasern in sich einschliessen und, wie es scheint, zur Auflösung bringen. Bei den erwähnten Riesenzellen aus dem Stroma des Lippencarcinoms erhielt man manchmal den Eindruck, als ob es sich um Fremdkörper-Riesenzellen handle in dem Sinne, wie sie z. B. von Marchand[2]) geschildert sind; dieselben lagen nähmlich mit Vorliebe am Rande der breiten Stromazüge den Epithelzapfen dicht angeschmiegt und häufig in eine kleine Einbuchtung im Saum des Epithelnestes eingebettet. In der That dürfte die Anschauung, dass eine in ein Gewebe eindringende bösartige Neubildung auf dasselbe einen Reiz ausübt, der einer Fremdkörperwirkung vergleichbar ist, manches für sich haben. Es würde sich dann die entzündliche Gewebsneubildung, welche an der Peripherie bösartiger Geschwülste so ausserordentlich häufig zu beobachten ist, als eine Reaction auf diesen Reiz betrachten lassen. Hauser[3]) hat vor kurzem ähnliche Ansichten über Stromabildung ausgesprochen. Freilich ist hier neben einer mehr mechanischen Reizwirkung auch der Gedanke an chemische Reizung durch Producte, welche die Geschwulst selbst liefert, in Erwägung zu ziehen.

Ich habe bei einer beträchtlichen Anzahl von Carcinomen diese periphere Zone einer ausgeprägten entzündlichen Gewebsneubildung gefunden, welche im histologischen Bilde den Uebergang der Geschwulst in das

1) Riesenzellen und elastische Fasern. Virchow's Archiv, Bd. CXV, 1889.

2) Untersuchungen über Einheilung von Fremdkörpern. Diese Beitr., Bd. IV, 1889.

3) l. c.

normale Organgewebe vermittelt. Die Entzündung war an dieser Stelle nicht nur durch ausgewanderte Leukocyten charakterisirt, sondern auch durch eine oft sehr reichliche Wucherung und Neubildung junger Bindegewebszellen und Capillaren, welche beide zahlreiche Mitosen zeigten. Man sieht also an der Wachsthumsgrenze des Tumors einen Streifen typischen Granulationsgewebes entstehen, welchen wir wohl als Product der durch Reiz des infiltrirenden Tumors gesetzten Entzündung ansehen müssen; ob dieser Reiz als ein rein mechanischer oder vielleicht ein chemischer, auf abnorme in der Geschwulst gebildete Stoffwechselproducte zurückzuführender sein mag, soll hier nicht erörtert werden. Von diesem Grenzstreifen aus strahlen die einzelnen Stromazüge zwischen die Epithelzapfen ins Innere der Geschwulst hinein, und man kann sehr häufig verfolgen, dass die einzelnen Balken des Stromas, welche nahe der Wachsthumsgrenze des Tumors noch aus eigentlichem Granulationsgewebe bestehen, successive immer zellärmer und mehr derbfibrös werden, je mehr man gegen die inneren Partieen der Geschwulst hin weiterschreitet, bis sie dann schliesslich in nicht allzu weiter Entfernung von der Peripherie den für das Stroma des betreffenden Tumors als Durchschnitt zu bezeichnenden Zellgehalt erreicht haben. Abgesehen von denjenigen Fällen, in welchen das Stroma einfach durch das Gewebe des Organs gebildet wird, in welches, bezw. in dessen Lymphspalten die Epithelzapfen eingewachsen sind (vgl. z. B. Carcinome des Uteruskörpers), wird man das Krebsstroma als hervorgegangen aus dieser an der jeweiligen Wachsthumsgrenze des Tumors gelegenen entzündlichen Gewebsneubildung ansehen können. Es können die Stromabalken dabei den Charakter des Granulationsgewebes mehr oder weniger beibehalten, oder sie können auch, je mehr sie bei fortschreitendem Wachsthum der Geschwulst in deren Inneres hineingezogen werden, allmählich ihren Zellreichthum immer mehr einbüssen und in derberes Bindegwebe übergehen. Man hat also wohl das Stroma geradezu als eine secundär durch die epitheliale Wucherung erzeugte Bildung anzusehen; dasselbe ist das Product einer durch den Reiz der infiltrativ wachsenden epithelialen Geschwulstelemente bedingten reactiven Entzündung. Diese Auffassung dürfte in gleicher Weise für primäre wie metastatische Tumoren gültig sein; betrachtet man auch das Stroma der letzteren als eine durch das wuchernde eingeschleppte Epithel angeregte Leistung des Blutgefäss-Bindegewebsapparates des jeweils ergriffenen Organs, so wird man die jüngst wieder von Klebs [1]) discutirte Frage, ob bei der Metastasenbildung nicht etwa mit dem epithelialen gleichzeitig ein bindegewebiger Keim verschleppt werde in der Weise, dass von der metastasirenden Carcinomzelle, ähnlich wie vom Ekto- und Entoderm des Embryos, sich meso-

---

1) Ueber das Wesen und die Erkennung der Carcinombildung. III. Deutsche medic. Wochenschr., Nr. 32, 1890.

blastische, das Stroma formirende Elemente abspalten, wohl mit Sicherheit verneinen.

Dass bei den malignen Tumoren aus der Reihe der Bindesubstanzen sich meist kein deutlich ausgeprägtes Stroma bildet, erscheint nach der vorstehenden Anschauung über dessen Entstehung nicht unerklärlich; es dürfte dieser Umstand vielleicht darauf beruhen, dass hier das wuchernde Geschwulstgewebe seiner Genese nach in keinem Gegensatze zum Organbindegewebe steht, und dass daher auch bei dem Process der gegenseitigen Durchwachsung sich keine oder jedenfalls eine weit weniger scharfe Scheidung zwischen diesen beiden Geweben vollziehen kann.

Um nach dieser Abschweifung auf das Gebiet der Stromabildung wieder zur Erscheinung der Phagocytose in Geschwulstzellen zurückzukehren, so tritt zunächst die Frage nach der Bedeutung derselben auf. Ich trage kein Bedenken, in derselben einen auf die Ernährung der Geschwulstzellen abzielenden Vorgang zu erblicken im gleichen Sinne, wie dies Ziegler[1]) und Nikiforoff für die Fibroblasten gethan haben. Man hätte sich also vorzustellen, dass, um einen rohen Vergleich zu gebrauchen, der aufgenommene Leukocyt von dem Phagocyten in entsprechender Weise verdaut, assimilirt und in den Stoffwechsel der Zelle eingeführt wird, wie dies mit der Nahrung bei jedem Lebewesen der Fall ist.

Klebs (Allgem. Pathol., Bd. II, S. 524) bringt die Einwanderung von Leukocyten in Geschwulstzellen in Beziehung zu Proliferationsvorgängen an den letzteren. Er bezeichnet die chromatischen Kernstücke der aufgenommenen weissen Blutzellen als „Keimkörner" und glaubt, ein Eindringen derselben in den Kern der Geschwulstzellen mit darauffolgender Verschmelzung des beiderseitigen Chromatins constatiren zu können. Dieser ganze Vorgang würde nach seiner Meinung vielleicht der Bedeutung des Befruchtungsactes bei der Eizelle gleichkommen, indem durch den Eintritt des Leukocytenchromatins in den Zellkern der Anstoss zur Karyomitose gegeben werden solle. Auch könnten die Geschwulstzellenkerne durch die Aufnahme des fremden Elementes „qualitative" Veränderungen erfahren (S. 526).

Ich muss nun ausdrücklich hervorheben, dass ich Beziehungen zwischen den aufgenommenen Leukocyten und dem Kern des Phagocyten im Sinne von Klebs durch sichere und einwandsfreie Beobachtungen trotz grosser nach dieser Richtung hin aufgewandter Zeit und Mühe nicht feststellen konnte, und ich will hier anführen, dass Hauser (l. c.) zu einem ähnlichen Untersuchungsresultat gekommen ist. Freilich bieten die Bilder aus den späteren Stadien der Phagocytose, wenn z. B. nach dem Verschwinden des Leukocytenprotoplasmas nur noch einige Chromatinkörner als einzige Ueberbleibsel des aufgenommenen weissen Blut-

1) l. c.

körperchens zu finden sind, einer sachgemässen Deutung manchmal recht erhebliche Schwierigkeiten. Klebs beschreibt solche Chromatinpartikelchen, die er für Reste immigrirter Leukocytenkerne, für „Keimkörner" anspricht, gerade besonders häufig im Innern von Zellen und deren Kernen, welche sich in mitotischer Theilung befinden (vgl. seine Abbildungen). Nun muss ich gestehen, dass ich mich von dem Vorkommen solcher Kerntrümmer und Reste in karyokinetischen Figuren nicht recht überzeugen konnte. Wohl lagen manchmal in einer Kernfigur, manchmal auch mehr oder weniger entfernt von ihr im Protoplasma, Körner oder Bälkchen vom Aussehen des Chromatins, welche ihrer Form nach nicht zu den chromatischen Gebilden der jeweils vorliegenden Phase der Mitose zu passen schienen; jedoch ergab sich hierbei niemals die Veranlassung oder gar Nöthigung, diese Gebilde auf eingedrungene Leukocyten zurückzuführen. Vielmehr erschien es viel zutreffender, dieselben als irregulär geformte, der Kernfigur zugehörige Chromatinpartikel zu betrachten, wie solche ja aus nicht immer zu eruirenden Gründen gelegentlich in mitotischen Figuren auftreten. Dass diese, wie auch andere Kernbestandtheile manchmal vom Kern weg ins Protoplasma versprengt werden können, beweist der von mir öfters gemachte Befund wohl ausgebildeter Kernschleifen, die ganz ausser Zusammenhang mit der Kernfigur im Protoplasma liegen. Nach meiner Meinung fallen derartige Bilder unter die Klasse der Abweichungen, welche Hansemann (l. c. Virch. Arch., Bd. CXXIII) als „pathologische Mitosen" beschrieben hat.

Was nun die von Klebs aufgestellte Analogie zwischen dem beschriebenen Vorgang der Phagocytose und dem Befruchtungsact bei den Eizellen betrifft [1]), so glaube ich, dass man derselben zur Erklärung dieser ersteren Erscheinung nicht bedarf; denn einerseits scheint mir die oben vertretene Auffassung, nach welcher durch die eingewanderten Leukocyten den Geschwulstzellen einfach assimilirbares und in den cellulären Stoffwechsel eintretendes Nährmaterial zugeführt wird, eine ausreichende Deutung des ganzen Vorganges darzustellen, andererseits aber glaube ich auch, dass sich für die Befruchtungshypothese nur schwer annehmbare positive Gründe werden beibringen lassen. Zunächst sieht

1) Eine kühne Erweiterung dieses Gedankens liefert Harriet E. Lothrop in einer aus dem Klebs'schen Laboratorium hervorgegangenen Dissertation (Ueber Regenerationsvorgänge im Eierstock, Luzern 1890), in welcher die Einwanderung von Leukocyten in die Eier des Kanincheneierstocks beschrieben wird. Es heisst dort am Schlusse: „Weiterhin eröffnen sich vielleicht auch Beziehungen zwischen dem Auftreten der Wanderzellen im Eiprotoplasma und den Gesetzen der Erblichkeit, und liegt es dann nahe, in diesem Vorgange einen Einfluss des mütterlichen Organismus auf die Eizelle anzunehmen, durch welchen vielleicht die Uebertragung erworbener Eigenschaften erklärt wird. Möglicherweise findet auf diesem Wege die bekannte Controverse zwischen Virchow und Weismann ihre Erledigung."

man nicht ein, warum gerade diese eine seltenere Art von Zellernährung, wie sie die Phagocytose leistet, in so hervorragender Weise das Zellleben beeinflussen soll, dass sie den Anstoss zur Theilung giebt; man müsste doch wohl vielmehr dem durch die intercelluläre Saftströmung bewirkten viel allgemeinern Ernährungsmodus in dieser Richtung mindestens die gleiche Berücksichtigung und den gleichen Einfluss zuerkennen.

Ferner stösst die Klebs'sche Hypothese, vom entwickelungsgeschichtlichen Standpunkte aus betrachtet, auf schwere Bedenken. Den complicirten Vorgang der Befruchtung müssen wir nach unseren heutigen Kenntnissen als einen ganz eigenartigen und nur bei den Keimzellen vorkommenden ansehen. Wenn nun schon in der Klebs'schen Beschreibung vom Verschmelzen des Leukocyten- und Geschwulstzellenkerns eine morphologische Aehnlichkeit mit der Vereinigung von Sperma- und Eikern durchaus nicht zu finden ist, wenn sogar das von Klebs (S. 526, Fig. 48 und 49) reproducirte gleichzeitige Vorkommen von angeblichen „Keimkörnern" und Kernschleifen in einer mitotischen Figur eher direct gegen eine im Sinne der Befruchtung erfolgende Verschmelzung der beiden Arten von Kernchromatin zu verwerthen wäre, welche ja doch als Veranlassung zur Karyokinese vor Beginn derselben hätte stattfinden müssen, so wird man sich überhaupt nicht leicht mit dem Gedanken an eine Copulation zwischen zwei Zellarten befreunden, welche im entwickelungsgeschichtlichen Stammbaum der Zellen auf so verschiedenen Stufen stehen, und bei welchen nicht entfernt ein Grund zur Annahme einer geschlechtlichen Differenzirung vorliegt.

Von der soeben als Phagocytose beschriebenen Aufnahme von Leukocyten durch lebende Geschwulstzellen ist ein anderer (auch von Klebs, l. c., S. 531 als „Intussusception" angedeuteter) Vorgang zu trennen, der in Tumoren oft zu beobachten ist, nämlich die Einwanderung weisser Blutkörperchen in nekrotische oder im Absterben begriffene Geschwulstzellen. Das Bild gestaltet sich dann so, dass z. B. im Innern von Krebszellen, welche oft gar keinen oder nur mehr einen ganz undeutlichen Kern erkennen lassen, und deren Protoplasma entweder Verfettung oder ein schaumiges, vacuoläres Aussehen darbietet, meistens mehrere polynucleäre Leukocyten liegen. Oft erscheint eine solche Zelle ganz mit wohlerhaltenen Leukocyten vollgestopft, so dass es den Anschein gewinnt, als ob eine Gruppe weisser Blutzellen durch einen schmalen Protoplasmasaum umzogen sei. Wenn dann, was besonders in Lippen- und Brustkrebsen nicht selten ist, viele solche mit Leukocyten angefüllte Zellleichen herdweise beisammen liegen, so erhält man den Eindruck eines protoplasmatischen Reticulums, dessen Maschenräume mit Leukocyten ausgefüllt sind. Die ganze Erscheinung hat wohl die Bedeutung einer Reaction gegen die als Fremdkörper wirkenden nekrotischen Geschwulstzellen.

IV. „Hyperchromatose“ (Klebs), Degenerationserscheinungen an Kernen; Parasiten (?) in Geschwulstzellen.

Die enge Zusammengehörigkeit der verschiedenen in der Ueberschrift genannten Fragen wird sich im Verlaufe der Darstellung ergeben. — Schon die oben erwähnten, oft schwer zu deutenden Zellbilder, welche ihre Entstehung wohl der Phagocytose verdanken, hatten mich dem Gebiete der gerade gegenwärtig viel umstrittenen, in ihrer Deutung so fraglichen intracellulären Gebilde in Tumoren, besonders in Carcinomen, nahegeführt. Im Brennpunkte der Discussion steht wohl gegenwärtig die Frage, ob überhaupt, und dann, wie weit man in diesen Gebilden parasitäre Organismen, eventuell die Urheber des Carcinoms — im Vordergrund des Interesses steht hierbei die Klasse der Sporozoen — zu erblicken berechtigt ist, oder ob in ihnen andersartige Vorgänge aus dem Zellleben vorliegen. Diese Frage sicher zu entscheiden, war mir trotz eingehender Beschäftigung mit dem Gegenstande nicht möglich; meine Absicht beschränkt sich daher darauf, hier aus der ungemein reichen Menge dieser räthselhaften Zellbilder gewisse anscheinend zusammengehörige Typen herauszugreifen, die mit einiger Regelmässigkeit wiederkehren, und dieselben auf ihre Bedeutung hin zu prüfen. Es scheint mir, dass gerade die Flemming'sche Härtungsmethode mit nachfolgender Saffraninfärbung sich zur Untersuchung dieser Vorgänge sehr eignet, weil sie eine so äusserst scharfe Differenzirung der gefärbten und ungefärbten Zellbestandtheile bewirkt; übrigens werde ich im Folgenden zu zeigen Gelegenheit haben, dass längst nicht alles, was in nach Flemming's Methode gefertigten Präparaten intensive Saffraninfärbung besitzt, identisch ist mit demjenigen Kernbestandtheil, welchen wir als Chromatin bezeichnen, dass vielmehr auch andere Dinge, besonders Producte degenerativer Processe, diese Tinction sehr stark annehmen.

Um zunächst mit einer geringgradigeren, jedoch bei manchen Carcinomen, besonders der Brustdrüse, sehr weit verbreiteten Eigenthümlichkeit der Zellkerne zu beginnen, so sei hier erwähnt, dass häufig die Kernstructur in Krebszellen bei starker Vergrösserung (Zeiss, Apochrom. homog. Imm. Apert. 1,30, Oc. 8) ein den gewöhnlichen Vorstellungen nicht entsprechendes Aussehen bietet. Neben dem bekannten feinen Chromatinnetz oder -Gerüst, wie es für ruhende Kerne charakteristisch ist, finden sich ein oder mehrere grössere, glänzende, homogene Körner und Bälkchen mit intensiver leuchtend rother Saffraninfärbung (Fig. 1 und 2, Taf. I). Als Kernkörperchen, welchen sie sonst in der Tinction gleichen, konnten diese Gebilde ihrer grossen Anzahl und auch ihrer oft recht bedeutenden Grösse wegen nicht wohl gedeutet werden, wie der Vergleich mit anderen Kernen normaler Structur ergab; auch würde ihre manchmal irreguläre Gestalt wie auch die sehr oft deutlich an den

chromatischen Körperchen wahrnehmbare Wetzstein-, Navicellen- oder Lanzettform (s. Fig. 1 und 2) eine solche Annahme nicht begünstigen. Die Anhäufung derartiger gefärbter Massen im Kern erreicht manchmal einen so hohen Grad, dass der Kern ganz dicht mit solchen rothen Körnern, Balken und Tropfen ausgefüllt zu sein scheint.

Während die Zellen mit den weniger bedeutenden Veränderungen der chromatischen Substanz im übrigen keinerlei Abnormitäten aufweisen, so trifft man bei den hochgradig veränderten doch auch hie und da Erscheinungen im Protoplasma, welche wohl als degenerative aufzufassen sein dürften. Diese letztere Art von Zellen erweckt manchmal den Eindruck, als ob sie in Schrumpfung oder in blasiger Aufquellung begriffen wäre. Im ersten Falle erscheint das Protoplasma der Zelle, welche dann selbst klein ist, dunkel-graugelb, dicht, grob granulirt, manchmal auch in einzelne Schollen von dieser Beschaffenheit zerklüftet. Im zweiten dagegen bildet das sonst bei normalen Zellen leicht gelb gefärbte Protoplasma einen besonders in der nächsten Nachbarschaft des Kernes beinahe farblosen Hof; der den Kern umschliessende Zellleib erscheint als ein heller, vacuolenartiger Raum von meist rundlicher Gestalt, welcher an Grösse das Durchschnittsmaass der jeweiligen Geschwulstzellen übertrifft, oft auch auf die Nachbarzellen einen geringen Grad von Compression auszuüben scheint.

Klebs (l. c. S. 529) bezeichnet einen Zustand der Zellkerne, in welchem dieselben mit reichlichen gröbern Chromatinkörnern und -Kugeln dicht angefüllt sind, als Hyperchromatose und ist geneigt, die Chromatinzunahme als eine Folge von Leukocyteneinwanderung in den Kern aufzufassen, wobei dann eine Verschmelzung des beiderseitigen Kernchromatins erfolge. Er bezeichnet die Hyperchromatose der Kerne als einen in Geschwülsten nicht seltenen Befund; in Sarkomen bildet sie nach seiner Ansicht die Regel, und er ist geneigt, den hyperchromatischen Zellen ein erhöhtes Proliferationsvermögen zuzuerkennen, in welchem dann vielleicht eine der Ursachen für die Bösartigkeit einer Geschwulst zu suchen wäre; er erblickt also in der Hyperchromatose eine Erscheinung von entschieden progressiver Natur.

Schon bei Besprechung der Phagocytose hatte ich Gelegenheit, zu erwähnen, dass ich niemals Zellbilder wahrnehmen konnte, welche zur Annahme der von Klebs aufgestellten Beziehungen zwischen Leukocytenkernen und Geschwulstzellenkernen, insbesondere zur Annahme eines Eindringens der ersteren ins Innere der letzteren zu nöthigen schienen; nirgends fand ich intranucleär gelegene chromatische Gebilde, bei welchen man aus irgend welchen Anzeichen auf eine Abkunft von weissen Blutzellen hätte schliessen können, vielmehr sah man die Leukocyten jeweils im Protoplasma des Phagocyten ihr Schicksal beschliessen. Auch haben mich meine Beobachtungen über „Hyperchromatose“ dazu geführt, vielfach für dieselbe, wenigstens für die grosse Mehrzahl der von Klebs

unter diesem Namen zusammengefassten Erscheinungen an Zellkernen, eine von der Klebs'schen abweichende Erklärung anzunehmen. Zunächst möchte ich hier nochmals, wie schon früher (diese Beitr., Bd. VII) betonen, dass diese Hyperchromatose nicht, wie Klebs will, als regelmässiger Zustand der Kerne in Sarkomzellen zu finden ist; vielmehr weisen die verschiedenen Sarkome, und im einzelnen Falle wieder die verschiedenen Gewebspartieen den allervariabelsten Chromatingehalt der Kerne auf.

Mir scheint nun der durch den Ausdruck Hyperchromatose charakterisirte Zustand der Kerne, so wie er oben beschrieben ist, im Gegensatz zu der Klebs'schen Auffassung viel eher als ein Resultat regressiver Vorgänge im Leben der Zelle aufzufassen zu sein. Pfitzner (l. c.) beschreibt an den nach Verletzungen der Wunde zunächst gelegenen, untergehenden Zellen eine besondere Art der Kerndegeneration und Nekrose, welche er (gegenüber der chemischen, durch Verlust der Färbbarkeit charakterisirten) als morphologische bezeichnet. Dieselbe besteht darin (S. 287), dass hauptsächlich die Form des chromatischen Kernbestandtheils sich ändert, indem das feine, complicirte Gerüstwerk desselben zu gröbern, massiven Abschnitten zusammenfliesst und schliesslich in getrennte Klumpen zerfällt; manchmal, und zwar bei den höchsten Graden dieses Vorganges, besteht sogar der ganze Kern solcher Zellen aus einer einzigen klumpigen, homogenen, intensiv gefärbten Masse. Die geringeren Grade zeigen gegenüber normalen ruhenden Kernen ein viel dichteres Gefüge chromatischer Substanz, so dass Pfitzner selbst vor einer Verwechselung derselben mit Kernen im Stadium der Chromatinvermehrung vor der mitotischen Theilung warnt; von diesen sind sie jedoch bei Anwendung stärkerer Vergrösserungen wohl zu unterscheiden, da sie nicht das dem Vorbereitungsstadium der Mitose eigene feine Kernfadennetz oder -Gerüst besitzen. Wir haben uns wohl auch unter dem ganzen von Pfitzner beschriebenen Vorgange, trotzdem er mit einer unverkennbaren Vermehrung der färbbaren Substanzen des Kernes einhergeht, durchaus keine Zunahme des speciell als „Chromatin" bezeichneten Kernbestandtheiles vorzustellen; die bei dieser Erscheinung in vermehrter Quantität auftretende tingible Materie dürfte wohl kaum mit dem mit den vitalen progressiven Processen des Zellkernes so eng verknüpften „Chromatin" identificirbar sein, sondern ihre Entstehung einer unter dem Einfluss ungünstiger Lebensbedingungen zu Stande gekommenen Umwandlung irgend welcher Kernbestandtheile verdanken. Auch Arnold [1]) schildert ganz ähnliche Vorgänge bei der Degeneration der Kerne von Leukocyten.

In das Gebiet dieser von Pfitzner beschriebenen, übrigens sehr leicht

---

1) Ueber Theilungsvorgänge an den Leukocyten, ihre progressiven und regressiven Metamorphosen. Archiv für mikroskop. Anat., Bd. XXX, 1887, S. 279 ff.

zu bestätigenden Degenerationserscheinungen sind — so glaube ich nach Untersuchung zahlreicher und verschiedenartiger Carcinome und Sarkome behaupten zu dürfen — jedenfalls eine grosse Anzahl der „hyperchromatischen" Kerne zu rechnen, wie ich solche mässigen Grades in Fig. 1 und 2, Taf. I, abgebildet habe. KLEBS' nähere Angaben bezüglich dieser Kerne kann ich vollständig bestätigen: sie kommen in Tumoren mit Vorliebe herdweise vor, und es finden sich dann in diesen Herden theils inter-, theils intracellulär reichliche Leukocyten mit fragmentirten Kernen, manchmal auch Hämorrhagien; am Protoplasma der betr. Zellen nimmt KLEBS die auch von mir oben betonte stärkere Färbung und vermehrte Dichtigkeit wahr. Nun liegen, wie ich glaube, gerade in diesen Angaben Momente ausgesprochen, welche auf die Wahrscheinlichkeit degenerativer Processe in den betr. Zellherden hinweisen; denn der blosse Befund von Leukocyten, auch von den ins Zellprotoplasma aufgenommenen, ist gewiss kein eindeutiger Grund, der zur Stütze der KLEBS'schen Annahme von der Entstehung der Hyperchromatose durch intranucleäre Leukocyteneinwanderung geeignet wäre. Ist es ja doch vielmehr eine bekannte Thatsache, dass Leukocyten sehr rasch überall dorthin einwandern, wo Gewebspartieen dem Tode anheimfallen, und nicht minder, dass leicht Blutungen in absterbendes Gewebe hinein erfolgen, oder auch, dass durch Blutungen Gewebsnekrose erzeugt wird. Nimmt man dazu noch die beschriebene Schrumpfung und schollige Zerklüftung oder das blasige Aufquellen des Protoplasmas, ferner das häufige Auftreten feiner, durch Osmium geschwärzter Fetttropfen in demselben, weiterhin den nicht seltenen Befund im Protoplasma liegender, ganz unregelmässiger, stark gefärbter, Körner und Splitter, welche ihrer besonderen, irregulären Form wegen nicht als Leukocytenreste zu betrachten, sondern nur durch den bei Kerndegeneration nachgewiesenen Austritt von Chromatin ins Protoplasma zu erklären sind, und schliesslich den manchmal augenfällig zu beobachtenden Zerfall der fraglichen Zellen im Innern der Herde, so wird man sich wohl der Ueberzeugung nicht entschlagen können, in dieser „Hyperchromatose" eine Erscheinung aus dem Gebiet der regressiven Zellmetamorphose zu erblicken. Die Erfahrungen PFITZNER's lehren, dass das vermehrte Auftreten färbbarer Substanzen im Kern dieser Anschauung durchaus nicht im Wege steht.

Eine logische Consequenz der KLEBS'schen Ansicht, welche in der Hyperchromatose einen zu übermässiger, geschwulstbildender Zellproliferation führenden Vorgang erblickt, wäre die, dass man in solchen Herden hyperchromatischer Zellen eine besonders reichliche Anzahl von Kerntheilungsfiguren finden sollte; diese Erwartung findet sich jedoch nach meinen Beobachtungen durchaus nicht bestätigt, vielmehr muss ich das Vorkommen von Karyokinesen im Innern der Herde als äusserste Seltenheit bezeichnen, während sie am Rande ziemlich häufig zu finden sind.

An die Fig. 1 und 2, welche den Ausgangspunkt dieser Erörterungen über Chromatinverhältnisse lieferten, reihen sich zunächst Fig. 3 und 4 (ebenfalls aus einem Carcinoma mammae), Taf. I, welche mit den vorigen gemeinsam die Vermehrung der färbbaren Kernsubstanz haben. Sie unterscheiden sich von jenen vor allem durch zwei Punkte: einmal erscheint die Kernwand hier in hervorragender Weise bei den Chromatinveränderungen betheiligt, indem die abnormen chromatischen Gebilde theilweise in directem, untrennbarem Zusammenhang mit der Kernmembran stehen; und dann herrscht unter den intranucleären gefärbten Körperchen bei Fig. 3 und 4 die schon erwähnte Lanzett-, Navicellen- oder Sichelform fast ausschliesslich vor. Hier sei einstweilen nur kurz bemerkt, dass diese Körperchen wahrscheinlich identisch sind mit den von Thoma [1]) aus Carcinomzellen beschriebenen gleichgestalteten, welche dieser Autor für Parasiten zu halten nicht abgeneigt ist. Allerdings konnte ich im Gegensatz zu Thoma kernartige Gebilde im Innern dieser lanzettförmigen Körperchen niemals mit Sicherheit nachweisen; dieselben boten vielmehr auch bei stärkster Vergrösserung ein ganz homogenes, intensiv glänzend-rothes Aussehen.

Die häufigen der Fig. 3 und 4 entsprechenden Kernbilder erinnern übrigens noch an eine andere Erscheinung, welche von Arnold als Kernwanddegeneration, z. B. bei Leukocyten, beschrieben ist und im Auftreten stark tingibler, oft sichelförmiger, an die Kernwand sich anschliessender und mit ihr zusammenhängender Kernabschnitte in dem absterbenden Kerne besteht. Die uns beschäftigenden Bilder würden, wenigstens theilweise, eine Erklärung finden durch die Annahme, dass die jeweils von dem Degenerationsprocess ergriffenen peripheren Kernpartieen gegen die Kernwand hin mit Vorliebe durch eine lanzett- oder navicellenförmige Oberfläche begrenzt sind. Dann würden sie sich dem Beobachter (vergl. die Abbildungen 3 u. 4) je nach ihrer Lage bald als sichelförmige, gefärbte, mit dem Contour des Kernes zusammenhängende Anschwellungen der Kernwand, bald aber auch als frei im Flächenbild des Kernes gelegene Lanzetten darstellen.

Dass wirklich Vorgänge degenerativer Natur am Zustandekommen dieser Erscheinungen betheiligt sind, scheint mir aus dem sonstigen Verhalten, welches diese Kerne manchmal zeigen, hervorzugehen. Einmal trifft man bei ihnen nicht selten eine auch von Thoma (l. c.) hervorgehobene verminderte Färbbarkeit der Kernmasse (abgesehen von den beherbergten abnormen chromatischen Körperchen selbst), dann aber kann man noch weit häufiger das gerade entgegengesetzte Verhalten wahrnehmen: die Lanzetten liegen mit grosser Vorliebe in jenen, mit groben, stark gefärbten Körnern und Tropfen gefüllten Kernen, welche Klebs

1) Fortschritte der Medicin, Nr. 11, 1889.
2) l. c.

als hyperchromatische bezeichnet, und deren in einer Deconstitution des Kernes liegende Bedeutung ich oben dargethan habe.

Jedenfalls scheint an das Auftreten der Lanzetten weiterhin der Untergang des Kernes geknüpft zu sein. Ein Blick auf Fig. 5 und 6, Taf. I zeigt uns die Körperchen nicht mehr von einem scharf abgegrenzten Kern umschlossen, sondern im Leib der Zelle liegend, von einer Zone umgeben, welche nicht mehr Kernstructur zeigt, sondern eher diejenige des Protoplasmas, nur etwas dunkler und dichter als dieses, und gegen dasselbe nur eine verschwommene Abgrenzung besitzt. Man erhält im Ganzen den Eindruck, als ob die gefärbten Körperchen ganz ohne regelmässige Anordnung frei im Zellprotoplasma lägen, und als ob sich das Protoplasma um ihre einzelnen Gruppen, wie um Attractionscentren, verdichtet habe. In dem durch Fig. 6 dargestellten Gebilde ist keine Spur eines kernartigen Gebildes zu erblicken, während die Zelle der Fig. 5 noch einen deutlichen, von der peripheren Lage abgesehen, beinahe unveränderten Kern enthält, und Fig. 7 sogar neben zwei Gruppen der in Rede stehenden lanzett- oder sichelförmigen Körperchen, deren jede im Innern eines vom übrigen Zellprotoplasma ziemlich gut abgegrenzten, etwas dunkleren Feldes liegt, einen solchen enthält im Stadium der Knäuel- oder Kranzform vor der mitotischen Theilung. Zellen der letzteren Art, bei welchen die Lanzettgruppen von einem oft gut begrenzten Hof umgeben waren, und die neben diesen Gruppen noch karyokinetische Figuren auch in späteren Phasen beherbergten, kamen mir nicht selten zu Gesicht. Für diese letzteren Fälle, in denen noch ein normaler Kern gleichzeitig existirt, wird man vielleicht annehmen dürfen, dass die Kernveränderungen sich nur in einem der Kerne einer zweikernigen Zelle vollzogen haben; denn dass überhaupt ein Schwund des alterirten Kernes eintritt mit folgender gruppenweiser Lagerung der chromatischen Körperchen in dem übrig bleibenden Protoplasmaleib, das scheint mir durch den häufigen Befund der kernlosen Gebilde, deren Typus Fig. 6 repräsentirt, erwiesen zu sein.

In etwas anderer Weise bieten sich die lanzettförmigen Körperchen in Fig. 8, 9 u. 10, Taf. I, dar; hier übrigens treten sie, wie schon hier und da in Fig. 1—7 der Fall war, in Gemeinschaft mit mehr rundlichen, tropfenartigen Gebilden von sonst gleichen optischen Eigenschaften auf. Sie liegen im Innern einer scharf begrenzten hellen Vacuole, welche sich dem Zellkern dicht anschmiegt und dessen Form deutlich beeinflusst. Man wird nicht fehlgehen, wenn man aus diesen Bildern schliesst, dass die Vacuole durch allmähliches Wachsthum die Kernmasse zur Seite gedrängt, abgeplattet und schliesslich auf das mehr oder minder schmale, manchmal sichelförmige Gebilde reducirt hat, welches in den Bildern dem hellen, rundlichen Raume anliegt. Schwer zu entscheiden ist dabei die Frage, ob in diesen Bildern einkernige Zellen vorliegen, d. h. ob die erste Entwickelung der hellen Blase innerhalb des einen Kernes vor sich

gegangen ist, so dass also der freie Aussencontour der Vacuole mit der Wand des einen ursprünglichen Kernes gleichwerthig wäre, oder ob in einer zweikernigen Zelle der eine Kern blasig gequollen ist und die Form des anderen dann beeinflusst hat. Fig. 10 wäre vielleicht eher im ersteren, Fig. 8 und 9 im letzteren Sinne zu deuten. Uebrigens lässt sich oft auch nicht ausschliessen, dass die Vacuole sich frei im Protoplasma entwickelt hat, was für die später zu erörternde Anschauung, ob vielleicht parasitäre Gebilde vorliegen, in Betracht kommt.

Es erscheint nicht undenkbar, dass ein früheres Stadium dieser Vacuolenbildungen uns in Fig. 11 entgegentritt. Man sieht dort im Innern des sonst normalen Kernes einen rundlichen oder ovalen, hellen Raum, der von einer intensiv roth gefärbten Wandschicht umgrenzt und von feinen Bälkchen und Körnern gleicher Beschaffenheit durchzogen ist. Die chromatische Wandschicht zeigt leichte Anschwellungen, welche bei manchen dieser übrigens gar nicht seltenen Befunde an beiden Polen des ovoiden Raumes liegen. Das Gebilde macht dann, räumlich gesehen, den Eindruck einer eiförmigen Vacuole, welche an ihren beiden Polen durch je eine scharf roth gefärbte dickere Schale von der Form einer Kugelhaube begrenzt ist, die gegen den Aequator der hellen Blase zu allmählich an Dicke verliert, sich gewissermaassen zuschärft. Diese runden Gebilde finden sich in manchen Krebsen recht häufig, als ergiebigsten Fundort für sie erwiesen sich Brustkrebse. Bezüglich ihrer Lagerung zeigten sie namhafte Verschiedenheiten, indem sie durchaus nicht immer intranucleär, sondern auch in einem oder mehreren Exemplaren frei im Protoplasma der Geschwulstzellen auftraten (Taf. I, Fig. 12). Mehrmals konnte ich auch beobachten, dass eine grössere Zahl ähnlicher runder Gebilde in einer grossen paranucleär gelegenen Vacuole angehäuft waren; die Blase hatte den Kern der Zelle in der schon beschriebenen Weise zu Sichelform abgeplattet und manchmal (Taf. I, Fig. 14) eine solche Ausdehnung gewonnen, dass sie die Zelle fast ganz ausfüllte. Indes erhielt man gerade bei der in Fig. 14 abgebildeten Zelle, sowie bei einigen anderen gleichartigen den Eindruck, als ob hier die runden Körperchen vielleicht nicht identisch mit den vorher beschriebenen wären; sie zeigten ein im Ganzen viel zarteres, durchsichtigeres und leichter gebautes Aussehen, als die vorigen.

Was nun das Vorkommen sowohl der lanzettförmigen gefärbten, als der rundlichen oder ovalen hellen Gebilde im Allgemeinen betrifft, so sei hier nochmals betont, dass den von mir gegebenen und besprochenen Bildern nicht etwa seltene, ganz vereinzelte derartige Befunde an Geschwulstzellen entsprechen, sondern dass dieselben Typen darstellen, deren jedem man eine ganze Reihe ähnlicher Befunde aus verschiedenen Carcinomen zur Seite stellen könnte. Die von mir in dieser Richtung untersuchten Geschwülste betrafen in erster Linie eine Anzahl Mamma- und Lippencarcinome; die ersteren, welchen auch die Abbildungen ent-

nommen sind, boten die betreffenden Erscheinungen entschieden am prägnantesten; sie fanden sich übrigens auch vollkommen deutlich in einem Carcinom des Oberkiefers, sehr gut ausgeprägt in einem Adenocarcinoma recti, wurden hingegen ganz vermisst in dem oben (S. 6) schon erwähnten tubulären Carcinom vom Nabel. Bemerkenswerth erscheint, dass ich sie auch in einem Tumor aus der Bindesubstanzreihe mit Sicherheit constatiren konnte: in einem sehr stark wuchernden grosszelligen, melanotischen Alveolärsarkom von der grossen Zehe.

Ueber ihr Vorkommen innerhalb der einzelnen Geschwulst lässt sich sagen, dass oft eine einzelne Zelle mit den beschriebenen Veränderungen mitten zwischen anderen unveränderten Krebszellen in einem von Degenerationserscheinungen ganz freien Epithelzapfen lag; andererseits liess sich aber doch auch wieder unverkennbare Bevorzugung degenerirender Geschwulstpartieen durch unsere Gebilde[1]) feststellen. Waren in einer Geschwulst die betreffenden Erscheinungen nicht sicher und leicht aufzufinden, so brauchte man nur die Nachbarschaft der Degenerationsherde abzusuchen, um sich bald von ihrem Vorhandensein zu überzeugen. Und zwar trifft dies nicht nur zu für die bekannten grösseren und kleineren Zerfallsstellen, in welchen durch reichliche Osmium-Schwärzung angezeigte Fettdegeneration und gänzliche Auflösung der Geschwulstzellen zu Detritus stattfindet, sondern auch für jene oben beschriebenen Herde der von mir im Sinne einer regressiven Zellmetamorphose gedeuteten „hyperchromatischen“ Zellen und ganz besonders für eine eigenthümliche Art von Degenerationsherden, wie sie in Carcinomen der Mamma und der Lippe oft zu Gesicht kommen. Es treten nämlich in den centralen Partieen meist grösserer, sonst solider Epithelzapfen rundliche, manchmal sogar präcis kreisrunde, wie mit dem Zirkel gezeichnete Höhlen auf (vergl. Fig. 18, Taf. I), welche durch einen Saum von Geschwulstzellen begrenzt sind, deren Protoplasma im Verhältniss zu demjenigen der anderen dunkler und trüber erscheint. Diese Randzellen zeigen nach dem Hohlraum zu so regelmässige, glatte Contouren und sind auch in so regelmässiger Weise nebeneinandergefügt, dass man durch das ganze Bild etwa an die Umfassung eines ausgemauerten runden Brunnenschachtes mit Bausteinen erinnert wird. In ihrem Innern beherbergten diese Herde kein zusammenhängendes Gewebe, sondern abgesehen von Leukocyten eine Menge einzelner oder zu Klumpen zusammengebackener, gequollener Geschwulstzellen (vielfach auch nur deren Trümmer), welche ausnahmslos keinen normalen Kern mehr besassen, sondern an dessen Stelle die beschriebenen Bildungen von Lanzett- und Eiform im Innern reichlich erkennen liessen, daneben auch vielfach grössere klumpige Massen mit starker Saffranintinction. Manche dieser Zellen lagen noch

---

1) Vgl. Siegenbeck van Heukelom, Ueber intercelluläre Gebilde in Carcinomen, Centralbl. für allg. Path., Nr. 22, 1890.

der die Höhle abgrenzenden regelmässigen Zellschicht dicht an. Fettige Degeneration spielt bei diesen Bildern nur eine ganz untergeordnete Rolle. Da zwischen den Klumpen der zusammengeballten Zellen vielfach Lücken auftreten, so ist wohl anzunehmen, dass die Höhle intra vitam neben zelligen Bestandtheilen auch Flüssigkeit enthalten hat; der innerhalb dieser Flüssigkeit gleichmässig nach allen Richtungen fortgepflanzte Innendruck hat wohl auch die Zellbegrenzung der Höhle zu einer so regelmässig runden formirt. In der nächsten Umgebung dieser eigenartigen Herde sieht man nun, wie ein Blick auf Fig. 18 zeigt, die uns interessirenden grossen Zellformen, welche die Lanzetten und eiförmigen Vacuolen beherbergen, in ziemlicher Anzahl zwischen den Krebszellen liegen. Es liefert dieses Bild zugleich einen Maassstab für die Beurteilung der Frage, wie häufig überhaupt diese eigenthümlichen Zellbilder in Krebsen auftreten.

Wohl ganz ausser Zusammenhang mit der vorstehend beschriebenen Reihe von Zellbildern stehen die gar nicht seltenen Befunde, welche in Fig. 19 dargestellt sind: es handelt sich um einen Zug spindeliger Stromazellen (aus einem Brustkrebs), in dessen Innern ein dichtes Häufchen sehr zahlreicher, durch Saffranin intensiv roth gefärbter, homogener, glänzender Tropfen oder Kugeln gelagert sind, ohne dass man deren Zugehörigkeit zu der oder jener bestimmten Zelle feststellen könnte. Welche Bedeutung diesen Kugeln zukommt, ist nicht zu sagen; sie werden hier nur kurz erwähnt in Bezug auf ähnliche Befunde, welche Siegenbeck van Heukelom (l. c.) als „grosse und kleine Kugeln“ in Carcinomen beschrieben hat.

Ruft man sich nun nochmals das morphologisch eigenartige und recht wohl charakterisirte Aussehen und ferner das ausgedehnte und von gewissen Prädilectionssitzen nicht unabhängige Vorkommen der beschriebenen intracellulären Gebilde in Carcinomen ins Gedächtniss, so wird man in ihnen wohl nicht mit Unrecht den Ausdruck ganz besonderer cellulärer Vorgänge erblicken. Die Lösung der Frage, welcher Art dieselben sein könnten, stösst freilich auf beträchtliche Schwierigkeiten. Für die Navicellenform ist oben (S. 25 u. 26) bereits die Möglichkeit ihrer Beziehung zu Kerndegenerationsvorgängen ins Auge gefasst worden; es kam dabei der durch Vermehrung der färbbaren Kernsubstanz charakterisirte Vorgang, die Hyperchromatose nach Klebs, in Betracht, da sich in dieser Art von Kernen gleichzeitig neben den Lanzetten auch die anderen grossen gefärbten Körner fanden. Weiterhin musste dann an die Kernwanddegeneration von Arnold gedacht werden, eine Anschauung, durch welche manche der Bilder (z. B. Fig. 3 u. 4) in anscheinend befriedigender Weise zu erklären wären.

Bei den ovalen oder runden Körperchen liegt die Frage nahe, ob man in ihnen vielleicht Zellen, Formelemente aus dem Blute zu erblicken habe. Ihre Identität mit Leukocyten ist oben bereits zurückgewiesen

worden, da das morphologische Verhalten nicht stimmt, und die wohlerkennbaren Bilder von Phagocytose von den uns hier beschäftigenden sehr gut zu unterscheiden sind. Mit rothen Blutkörperchen würde im Allgemeinen die Grösse unserer Gebilde vereinbar sein; auch würde die Beobachtung, dass rothe Blutkörperchen in Präparaten, die nach FLEMMING's Methode behandelt sind, nicht selten intensive Saffraninfärbung einer an manchen Stellen ziemlich dicken Wandschicht zeigen, nach dieser Richtung hinweisen. In der That findet man auch, wie schon oben bemerkt, manchmal rothe Blutkörperchen in Geschwulstzellen eingeschlossen; doch ermangeln unsere runden Gebilde im Uebrigen, besonders auch wegen des feinen, sie durchziehenden gefärbten Balkenwerkes, sonst näherer Aehnlichkeit mit Chromocyten. Die Ansicht SCHÜTZ's [1]), welcher in ähnlichen intercellulären Gebilden in Carcinomen Derivate theils weisser, theils rother Blutkörperchen erblickt, erscheint mir also für die von mir beschriebenen Dinge nicht zuzutreffen.

Manchmal fällt die eigenthümliche Verwandtschaft der runden Gebilde mit einer Art der beschriebenen, in Bezug auf ihre tingiblen Substanzen so stark veränderten Zellkerne auf (vergl. Fig. 12 mit Fig. 3), deren Miniaturbilder sie hier und da darzustellen scheinen; dieselben jedoch als veränderte Kerne von besonderer Kleinheit ansprechen zu wollen, verbietet ihre gelegentlich vorkommende intranucleäre Lage (Fig. 11).

Bleibt also noch die Frage zu erörtern, ob vielleicht die Annahme parasitärer Organismen uns Klarheit über die räthselhaften Gebilde bringen kann. Die Literatur über Parasiten in Carcinomen ist bekanntlich in der letzten Zeit erheblich angewachsen, ohne dass darum die eine brennende Frage, ob nämlich die jeweils von den verschiedenen Autoren als Parasiten angesprochenen Gebilde in ätiologischer Beziehung für das Carcinom von Bedeutung seien, eine sichere Beantwortung gefunden hätte. Das allgemeine Interesse hat sich gegenwärtig, nachdem der Krebsbacillus SCHEURLEN's seine Rolle ausgespielt hat, von den Bakterien zu den Protozoen gewandt, und unter ihnen speciell zur Klasse der Sporozoen. Wenn schon die Entdeckung der den letzteren zugehörigen Malariaplasmodien diesen niedersten einzelligen Thieren eine weitere Bedeutung im Kreise der parasitären Erkrankungen des Menschen zuweisen musste, als man sie ihnen bisher zugestanden hatte, wenn ferner PODWYSSOZKI [2]) Coccidien in der Leber des Menschen und NEISSER [3]) dieselben als Ursache einer durch abnorme Epithelwucherung ausgezeichneten Hauterkrankung, des Molluscum contagiosum nachwies, so befasst sich eine weitere Reihe von Autoren ganz direct mit Psorospermien in Carci-

1) Mikroskopische Carcinombefunde, Frankfurt 1890, und Ueber die protozoen- und coccidienartigen Mikroorganismen in Krebszellen. Münchener medic. Wochenschr., Nr. 35, 1890.

2) Centralblatt f. Bakteriologie, Nr. 2, 1889.

3) Vierteljahrschrift für Dermatologie u. Syphilis, 1888, S. 553.

nomen und tritt mit sehr verschiedener Sicherheit und Wärme für deren Vorhandensein und ihre ätiologische Bedeutung ein. Es sind hier vor allem zu nennen: Thoma's [1]) bereits erwähnte Befunde; ferner Darier [2]), Wickham [3]), welche Coccidien bei Paget's „Maladie du mamelon" im Epithel sowohl während des ekzemartigen, mit Epithelhyperplasie verbundenen Frühstadiums, als auch in dem später bei dieser Erkrankung sich entwickelnden Carcinom gefunden haben; ferner Malassez [4]), Albarran [5]), Nils Sjöbring [6]), Siegenbeck van Heukelom [7]). Einen mehr ablehnenden Standpunkt gegenüber der Coccidienfrage bewahren Schütz [8]), Klebs [9]) und Borrel [10]), ferner auch Hauser [11]) und Eberth [12]). Schütz hält die als Psorospermien und Coccidien in Carcinomen beschriebenen Gebilde für Derivate weisser und rother Blutkörperchen; Klebs und Borrel erklären dieselben für Producte theils progressiver, theils regressiver, degenerativer Processe, die sich an den Krebszellen abgespielt haben; sie erblicken in den fraglichen Bildungen also Abkömmlinge der Carcinomepithelien.

Es kann hier nicht in meiner Absicht liegen, die von einander zum Theil sehr differirenden Befunde und Ansichten der einzelnen Forscher einer näheren Vergleichung und Besprechung zu unterziehen; ich verweise in dieser Beziehung auf mein ausführliches diesbezügliches Referat [13]) im Centralblatt für allgem. Pathologie; ferner findet sich bei Lukjanow [14]) eine Uebersicht über diese Verhältnisse. Auch will ich es nicht versuchen, die von mir ausführlich beschriebenen auffallenden intracellulären Gebilde aus Geschwülsten mit den von den verschiedenen Autoren als

---

1) Fortschr. d. Medic., 1889, Bd. VII, Nr. 11.

2) Soc. de biologie, 13 Avril 1889.

3) Maladie de Paget du mamelon. Arch. de médec. expériment., II, 1890, S. 46.

4) Sur les nouvelles Psorospermoses chez l'homme. Arch. de médec. expér., II, 1890, S. 302.

5) Sur des tumeurs epitheliales contenant des psorospermies. Semaine médicale, No. 15, 1889.

6) Ein parasitärer, protozoenartiger Organismus in Carcinomen. Fortschr. d. Medic., Bd. VIII, Nr. 14, 1890.

7) Ueber intracelluläre Gebilde bei Carcinomen. Centralbl. f. allg. Path., Nr. 22, 1890.

8) Münchener medic. Wochenschr., 1890, Nr. 35.

9) Deutsche medic. Wochenschr., Nr. 32, 1890.

10) Signification des figures, décrites comme coccidies dans les épithéliomes. Arch. de méd. expér., II, 1890, pag. 786.

11) Das Cylinderepithelcarcinom des Magens u. Dickdarms. Jena 1890.

12) Ueber Einschlüsse in Epithelzellen. Fortschr. d. Medic., Nr. 17, 1891.

13) Stroebe, Neuere Arbeiten über Histogenese und Aetiologie des Carcinoms. Centralbl. für allgem. Path., Nr. 10 u. 11, 1891.

14) Grundzüge einer allgemeinen Pathologie der Zelle, S. 265 ff. Leipzig 1891.

Psorospermien, Coccidien gedeuteten Befunden im Einzelnen zu vergleichen; es würden sich sowohl der Uebereinstimmungen, wie der Verschiedenheiten genug ergeben, ohne dass ein sicheres Resultat zu erhalten wäre. Nicht versagen kann ich mir jedoch, zum Schlusse noch Bezug zu nehmen auf die von L. Pfeiffer[1]) vor kurzem gelieferte Bearbeitung der krankheiterregenden Protozoen, unter welchen naturgemäss die Sporozoen mit ihren Klassen der Coccidien und Sporidien, als die vorwiegend parasitär lebenden, besonders detaillirte Behandlung erfahren. Verf. führt uns dort die einzelnen Stadien des genau untersuchten Entwickelungsganges sicher constatirter Coccidien und Sporidien, welche in den Zellen von Mollusken, Amphibien, Fischen und Vögeln schmarotzen, an instructiven Abbildungen vor. Der ganze Kreislauf der Formen, welchen diese Parasiten durchmachen, gestaltet sich kurz zusammengedrängt im Allgemeinen etwa in der Art, dass ein Keim, eine Spore von der Form eines kleinen sichel- oder navicellenförmigen Körperchens in eine epitheliale Gewebszelle des Wirthes einwandert, dort dann oft unter Verdrängung und Zerstörung des Kernes und gleichzeitiger hochgradiger Vergrösserung der Wirthszelle zu einer Cyste mit deutlicher Membran und anfänglich granulirtem Inhalt heranwächst; in diesem differenziren sich nachher rundliche Körperchen in verschiedener, oft sehr grosser Anzahl, die sogen. Sporoblasten oder Sporen erster Ordnung. Im Innern dieser letzteren entstehen dann wieder die sichelförmigen Sporen; die Anzahl dieser Sporen zweiter Ordnung, welche sich in je einem Sporoblasten entwickelt, bildet ein für die verschiedenen Gattungen charakteristisches Merkmal. Nachdem dann die umhüllende Membran der ursprünglichen Cyste und diejenige der Sporoblasten geborsten ist, werden die Sporen frei und dringen vermöge ihrer Eigenbewegung in neue Gewebszellen ein; alsdann beginnt der Kreislauf der Entwickelung von neuem. Abkürzungen desselben kommen bei den einzelnen Gattungen der Gregarinen nach verschiedenen Richtungen vor; manche Arten machen nur einige ihrer Entwickelungsstadien in den Zellen des Wirthes durch, während andere sich ganz intracellulär entwickeln bis zum Ausschwärmen der Sporen.

Wenn ich nun nachträglich meine Abbildungen mit den von Pfeiffer gegebenen vergleiche — dieselben kamen mir erst zu Gesicht, nachdem ich meine Zeichnungen längst fertiggestellt hatte — so lassen sich eine ziemliche Reihe von Berührungspunkten, welche zwischen beiden existiren, wohl nicht bestreiten, und es erscheint als ein nicht allzu schwieriges und ganz verführerisches Unternehmen, aus einer Reihe meiner Bilder, wenn auch nicht gerade den ganzen Entwickelungsgang, so doch immerhin einzelne Stadien eines in Carcinomzellen schmarotzenden Coccidium oder Sporidium zusammenzustellen.

1) Die Protozoen als Krankheitserreger. Jena, Fischer, 1890.

So könnte man vielleicht in Fig. 1, 2, 3 und 4, Taf. I Kerne erblicken, in welche die sichelförmigen oder lanzettlichen Sporen eingewandert sind, während Fig. 8 solche Sporen in einer Vacuole des Protoplasmas eingeschlossen zeigen würde. In Fig. 11 wäre die Sichelform der in den Kern eingedrungenen Spore verschwunden und es hätte sich aus ihr eine kleine Cyste mit Schale, die rundliche Jugendform des Parasiten, entwickelt; Fig. 12 enthielte dann 2 ebensolche Körperchen im Protoplasma, Fig. 13 eines in einer Vacuole, von der nicht zu entscheiden ist, ob sie in oder neben dem jetzt plattgedrückten Kern entstanden ist. In nahe Beziehung zu diesem zweiten Stadium wären vielleicht Fig. 15 und 10 zu setzen; erstere würde vielleicht den Uebergang der in einer Vacuole gelegenen sichelförmigen Spore zu einer mehr rundlichen, granulirten Protoplasmamasse darstellen, letztere aber das weitere Auswachsen der runden Jugendform zur grösseren Cyste. Jedenfalls zeigen diese beiden Bilder, sowie auch Fig. 13, dass mit diesen Vorgängen eine Abplattung und Verdrängung des Zellkerns verbunden ist. Das weitere Stadium des Parasiten, die Segmentirung seiner Leibesmasse in eine Anzahl rundlicher Sporoblasten, welche von der ursprünglichen Cystenhülle umschlossen bleiben, wäre recht schön durch Fig. 14 dargestellt; dieselbe zeigt auch, wie von dem kolossal sich vergrössernden, als helle, mit runden Körperchen gefüllte Blase imponirenden Fremdling die Wirthszelle beinahe gesprengt und ihr Kern fast erdrückt wird. Die Vollendung der Sporulation endlich würde sich in Fig. 5, 6, 7, 9 finden; hier wären die Sporoblasten verschwunden und die in ihnen gebildeten sichelförmigen Sporen lägen frei im Innern des Parasiten, welcher sich jetzt als fertige Sporocyste darstellte und bald durch etwas helleren (Fig. 9), bald auch durch dunkleren Ton vom Zellprotoplasma abheben würde. Ein Zellkern kann dabei, wenn auch in veränderter Gestalt und Lage (Fig. 5 u. 9), noch erhalten, ja sogar (Fig. 7) in mitotischer Theilung begriffen sein; oder aber, es kann auch jede Andeutung eines Kernes verloren gegangen sein, so dass eine oder mehrere Sporocysten anscheinend in einer kernlosen Protoplasmamasse liegen (Fig. 6). Auch an den Zellen der Fig. 1—4, in welchen wir noch gut erhaltene Kerne finden, sind häufig, wie ich bei Besprechung der „Hyperchromatose“ erwähnt habe, Degenerationserscheinungen wahrnehmbar; es würde also der hypothetische Zellschmarotzer Degeneration und Untergang seiner Wirthszelle, zunächst des Kernes, herbeiführen, und man hätte demnach die betreffenden Zellbilder als eine Combination von Parasiteninvasion und Zelldegeneration aufzufassen.

Wohl bin ich mir bewusst, dass eine derartige Auslegung meiner Bilder manchen Zweifel und manchen berechtigten Widerspruch erwecken kann; auch würde mich der Vorwurf nicht wundern, dass bei derselben nicht wenig Phantasie im Spiele sei. Trotzdem glaubte ich es nicht unterlassen zu sollen, für jeden, der sich für diese Fragen interessirt, auf die thatsächlich bestehende morphologische Verwandtschaft der von

mir verglichenen Objecte aufmerkam zu machen, da ich der Ansicht bin, dass von den verschiedenen als Psorospermien in Carcinomen beschriebenen Bildern die meinigen nicht in letzter Linie Anspruch auf diesen Vergleich haben; und weiterhin ist es nicht undenkbar, dass bei weiteren, in dieser Richtung angestellten Forschungen meine Beobachtungen manches erklärende Moment für anderweitige Befunde abgeben können. Ich selbst erachte trotz nicht zu verkennender Aehnlichkeiten durch meine Befunde die Anwesenheit von Coccidien oder Sporidien in Carcinomen noch keineswegs für erwiesen, wie dies z. B. Sjöbring (l. c.) zufolge seinen Beobachtungen glaubt annehmen zu dürfen, bin andererseits aber auch nicht im Stande, den fraglichen Zellbildern mit Sicherheit irgend eine andersartige Deutung (etwa im Sinnne degenerativer Processe) zu geben. Ich halte daher auch einstweilen noch viel weniger eine ätiologische Beziehung, dieser hypothetischen Organismen zur Carcinombildung für eine wissenschaftlich begründete Thatsache.

Freilich ist zu bedenken, dass andererseits auch keine entscheidenden Gründe bestehen, welche die parasitäre Entstehung wenigstens mancher Arten von Carcinomen von vorneherein als undenkbar erscheinen lassen; es kann immerhin dem glücklichen Griffe eines Forschers vorbehalten sein, plötzlich einmal den vielgesuchten Carcinomparasiten ans Licht zu ziehen.

Dass dieser Mikroorganismus sich als ein Angehöriger der Sporozoenklasse erweisen könnte, erscheint, nach dem, was wir sonst wissen über die Beziehungen der Sporozoen zu den Erkrankungen des Epithels, vor allem zu hyperplastischen Wucherungen desselben, nicht ausgeschlossen. Auch ist es an sich sehr gut möglich, dass jene räthselhaften intracellulären Gebilde, welche der Gegenstand unserer letzten Erörterungen waren, zum Theil wirklich diesem Sporozoon entsprechen, jedoch für unser Auge nur eine unvollkommene Darstellung desselben bilden, weil es uns noch an einer genügend sicheren Färbemethode zu seiner Veranschaulichung fehlt. Wenn man die Unvollkommenheit der Technik in dieser Richtung in Erwägung zieht, so wird man wohl auch nicht den Einwand erheben können, dass die betreffenden intracellulären Gebilde ein viel zu seltenes, zu wenig allgemeines Vorkommen in Krebszellen bilden, um bei der Frage nach der Carcinomätiologie in Betracht zu kommen. Je ausdauernder man sich mit dem Studium dieser Erscheinungen beschäftigt, desto mehr kann man sich überzeugen, dass die fraglichen Bildungen durchaus keine Seltenheiten sind, sondern dass man bei genauerem Zusehen noch deren recht viele entdeckt, welche bei flüchtiger Untersuchung wegen ihres wenig präcisen tinctoriellen Verhaltens übersehen worden wären. —

Nach Abschluss des Manuscripts zu vorliegender Arbeit erhielt ich Kenntniss von einer Abhandlung von Malassez [1]) über die Psorospermien-

1) Notes sur la psorospermose du foie chez le lapin domestique. Arch. de méd. exp., Tome II, 1891.

erkrankung der Kaninchenleber. Bekanntlich ist diese Affection, ebenso wie die beim Menschen beschriebenen Coccidien-Erkrankungen, durch eine hochgradige hyperplastische Wucherung des von den Parasiten invadirten Epithels, in diesem Falle der Gallengänge, ausgezeichnet. In der Kaninchenleber kommt es zur Bildung sehr stark verzweigter, epithelbekleideter, papillärer Wucherungen ins Lumen der inficirten Gallengänge hinein, welche selbst durch diese Gewebsneubildung in ihrem Innern stark ausgedehnt werden. Nach eingehendem Studium der Morphologie dieser Coccidien bezw. Psorospermien der Kaninchenleber kommt Malassez zu dem Schlusse, dass eine ganze Reihe der dort vorkommenden intracellulären Entwickelungsstadien der Parasiten die grösste Aehnlichkeit besitzen mit eben jenen Gebilden, welche von den verschiedenen oben genannten Autoren als Coccidien bei Molluscum contagiosum, bei „Psorospermose folliculaire végétante“, bei Paget's Brustwarzenkrankheit und in Carcinomen beschrieben worden sind. Besonders betrifft diese Uebereinstimmung der Zellbilder die jugendlichen, protoplasmatischen Formen der Coccidien, welche als kleine, rundliche, theils homogene, theils auch granulirte Körperchen mit mehr oder weniger scharf differenzirter umhüllender Randschicht im Zellprotoplasma eingeschlossen liegen. Malassez macht darauf aufmerksam, dass die durch solche parasitäre Einschlüsse erzeugten Zellbilder unter Umständen thatsächlich eine grosse Aehnlichkeit mit Zellen haben, in welchen die Producte regressiver und degenerativer Vorgänge zur Ausscheidung gelangt sind; es gleichen die eingeschlossenen Coccidien oft auffallend den Körnern und Kugeln, welche bei hyaliner Degeneration, bei Verhornung und Verfettung im Zellprotoplasma auftreten.

Es ist jedenfalls von Belang, wenn ein Untersucher, wie Malassez, der sich so eingehend mit Psorospermienstudien beschäftigt hat, eine solche Aehnlichkeit der noch zum Theil in ihrer Deutung streitigen Zellbilder aus jenen menschlichen Epithelerkrankungen mit verschiedenen sicher als solche constatirten intracellulären Entwickelungsstadien von Coccidien, wie er sie in der Kaninchenleber sah, feststellen konnte. Daher müssen wohl auch die Ansichten derjenigen Autoren (Klebs, Schütz, Borrel, Török und Tommasoli), welche in den als Psorospermien beim Menschen beschriebenen Gebilden nur Erscheinungen von Zelldegeneration erblicken wollen, unter dem von Malassez betonten Gesichtspunkt betrachtet werden.

Erklärung der Abbildungen.

Tafel I.

Sämmtliche Figuren sind gezeichnet mit Zeiss' Apochr., homog. Immersion, Apert. 1,30, Oc. 8; Fig. 18 mit demselben Objectiv und Oc. 4. Die durch die Saffraninfärbung leuchtend roth tingirten Gebilde sind in der Abbildung intensiv schwarz gehalten.

Fig. 1—15 stellen Epithelzellen aus verschiedenen Mammacarcinomen dar; die Zellen schliessen theils im Kern, theils im Protoplasma eigenartige Gebilde von theilweise fraglicher Bedeutung ein.

Fig. 1 und 2. Einkernige Zellen mit chromatischen Körnern und Lanzetten (Navicellen) im Kern.

Fig. 3 und 4. Zweikernige Zellen mit ebensolchen Gebilden von exquisiter Lanzett- oder Navicellenform; dieselben liegen zum Theil der Kernwand an.

Fig. 5. Einkernige Zelle; im Protoplasma zwei dunklere Segmente, deren eines eine Anzahl chromatischer Sicheln oder Navicellen enthält.

Fig. 6. Kernlose Protoplasmamasse, sonst wie Fig. 5.

Fig. 7. Zelle, deren Kern in Karyokinese (Mutterstern) begriffen ist; im Protoplasma zwei dunklere Segmente mit Sicheln und Navicellen.

Fig. 8. Zelle mit heller Vacuole im Protoplasma, welche ein rundes und ein navicellenförmiges Körperchen enthält; die Vacuole buchtet den Kern ein.

Fig. 9. Helle Vacuole mit rundlichen und lanzettlichen Gebilden in einer Zelle; der Kern durch die Vacuole zur Sichelform comprimirt.

Fig. 10. Helle Vacuole, welche den Kern einbuchtet, mit mehr unregelmässig gestalteten, chromatischen Gebilden im Innern.

Fig. 11. Eiförmiges Körperchen mit chromatischer Wandschicht im Innern eines Zellkerns.

Fig. 12. Zwei ebensolche Körperchen im Protoplasma einer Zelle.

Fig. 13. Ein solches ovales Körperchen (wie in Fig. 11 und 12), im Innern einer hellen Vacuole gelegen, welche den Kern zu schmaler Sichelform zusammengedrückt hat.

Fig. 14. Zelle mit sehr grosser Vacuole; Kern wie in Fig. 13. Die Vacuole enthält mehrere runde Gebilde mit stark gefärbter Wandschicht.

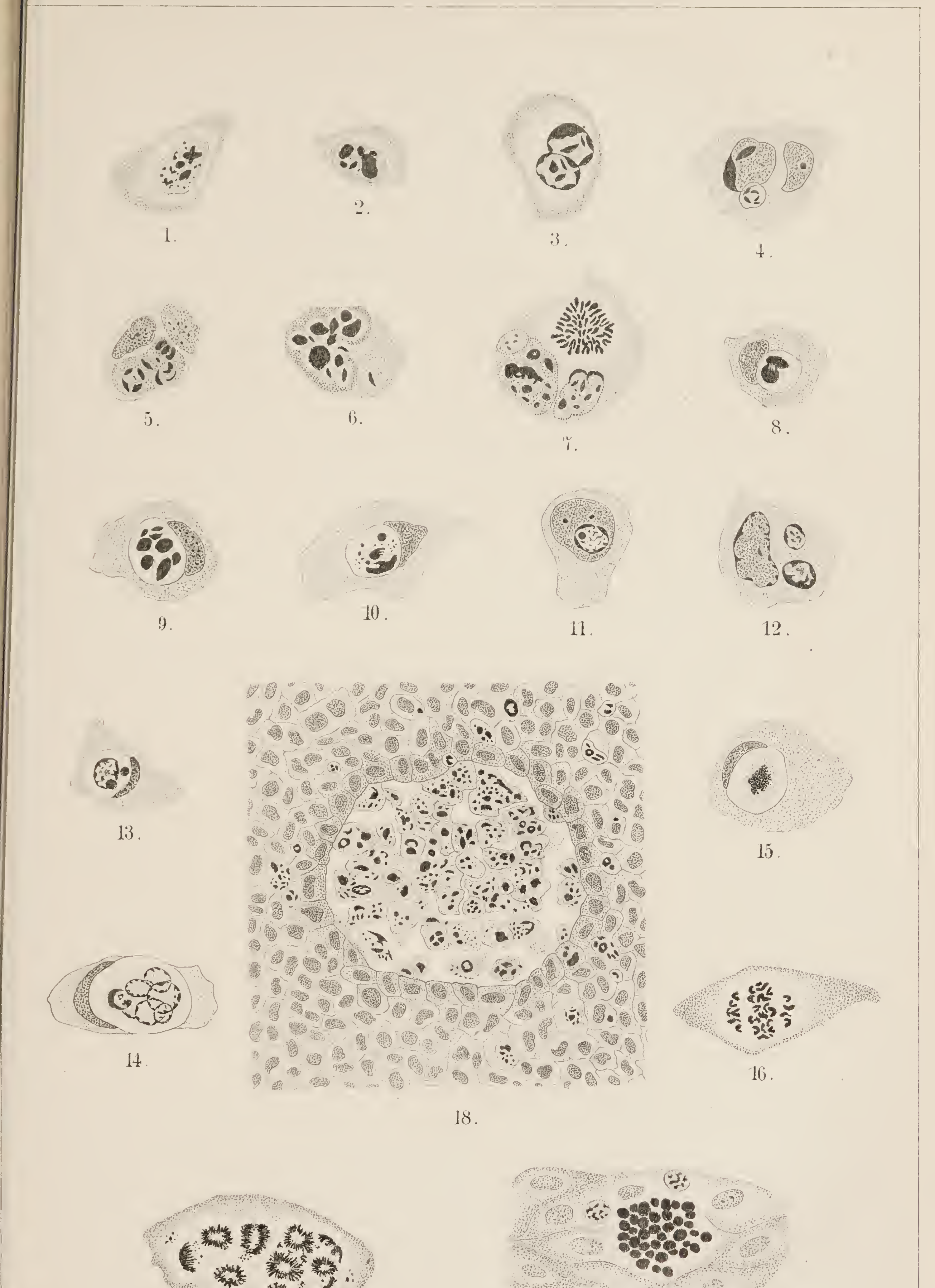
Fig. 15. Zelle mit heller, den Kern stark comprimirender Vacuole; in der Vacuole eine granulirte, roth gefärbte, protoplasmatische Masse.

Fig. 16. Epithelzelle in Karyokinese; aus dem Plattenepithelsaum eines gutartigen Polypen von der Portio vaginalis. Die Mitose befindet sich in der Phase der Metakinese; einige wenige Schleifen sind bereits von der Aequatorialplatte nach den beiden Polen der Zelle hingewandert.

Fig. 17. Multiple karyokinetische Kerntheilung in einer epithelialen Riesenzelle aus dem Epithelbesatz des gleichen Polypen, von dem Fig. 16 stammt.

Fig. 18. Runder Erweichungsherd im Innern eines Krebszapfens aus einem Mammacarcinom. Der Herd enthält gequollene, abgestorbene Carcinomepithelien (ohne deutliche Kerne), welche die in Fig. 1—15 beschriebenen eigenthümlichen lanzettförmigen und runden Gebilde beherbergen. In der Umgebung des runden Herdes sieht man zwischen den wohlerhaltenen Carcinomzellen eine grössere Anzahl der in Fig. 1—15 wiedergegebenen Zellbilder bei schwächerer Vergrösserung.

Fig. 19. Kleiner Stromabalken aus einem Mammacarcinom; derselbe enthält eine Gruppe kleiner, homogener, leuchtend roth gefärbter Kugeln und Tropfen.



Stroebe, Celluläre Vorgänge in Geschwülsten.

Lith. v. Wesser, Jena.
Verlag v. Gustav Fischer i. Jena.

